



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANTIBIOTERAPIA NA GRAVIDEZ

Trabalho submetido por
Maria Sofia Buceta Martins de Novais e Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANTIBIOTERAPIA NA GRAVIDEZ

Trabalho submetido por
Maria Sofia Buceta Martins de Novais e Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^a Doutora Patrícia Cavaco Silva

outubro de 2018

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo amor, por tudo aquilo que me ensinaram, os valores que me transmitiram, pelo apoio incondicional e por tudo o que me proporcionaram, sempre. Nada disto seria possível sem a mãe e o pai.

À minha irmã, por me acompanhar em tudo desde sempre, pela cumplicidade e pela amizade que partilhamos, que nunca mude.

Ao Pedro, pelo amor, pela amizade, pela paciência, por acreditar sempre em mim, por me incentivar a seguir os meus sonhos sempre e por estar incondicionalmente do meu lado. Sem ti, não teria sido igual.

Aos meus amigos, que acompanharam este percurso e estiveram sempre do meu lado, sem vocês não teria sido a mesma coisa. Que continuemos a partilhar todos os momentos e que os anos passem mas a nossa amizade permaneça igual.

E, por último, à minha orientadora Prof^a Doutora Patrícia Cavaco Silva, pela ajuda, dedicação, sabedoria e disponibilidade demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Resumo

A gravidez é um período marcado por alterações anatómicas e fisiológicas em todos os sistemas de órgãos, que resultam essencialmente do aumento de estrogénios e progesterona em circulação com o objetivo favorecer o crescimento e desenvolvimento do embrião ou feto.

Em virtude destas adaptações, a abordagem no tratamento de patologias na mulher grávida fica condicionada porque a farmacocinética dos agentes terapêuticos vai alterar podendo afetar a efetividade e segurança dos mesmos. Para além dos efeitos que os medicamentos podem provocar na grávida, estes podem, através de diferentes mecanismos, ser capazes de atravessar a barreira placentária e provocar efeitos teratogénicos no embrião ou feto. Assim, quando a prescrição de medicamentos neste período é necessária, são vários os aspetos a ter em consideração. De modo a facilitar esta prescrição e a reduzir o máximo de riscos possíveis, tanto para a grávida como para o embrião ou feto, foi criada uma categorização por letras da FDA, com o objetivo de classificar os medicamentos quanto à sua segurança de utilização.

O risco de contração de infeções na mulher grávida existe, com maior ou menor prevalência, mas em todas as situações com risco de ocorrência de efeitos adversos na mãe ou no embrião ou feto se não forem devidamente tratadas. A utilização de antibioterapia na gravidez é então muitas vezes necessária e por isso, comum em prática clínica, sendo preciso uma adaptação da mesma, face ao período em que está a ser utilizada.

Esta dissertação pretende reunir os conhecimentos disponíveis sobre a segurança e efetividade dos diferentes antibióticos durante a gravidez, avaliando o risco/benefício da sua utilização e a adaptação da terapêutica antimicrobiana das infeções bacterianas, contribuindo assim para um melhor uso dos antibióticos durante a gravidez.

Palavras-chave: gravidez; infeções; bactérias; antibioterapia;

Abstract

Pregnancy is a period characterized by anatomic and physiologic changes in every organ system that are mainly a result of the increase of estrogens and progesterone in circulation with the aim of promoting the growth and development of the embryo/fetus.

Due to these adaptations, the treatment approach to pathologies in the pregnant woman is conditioned because the pharmacokinetics of the therapeutical agents can change affecting their effectiveness and safety. In addition to the effects that drugs can cause in pregnant woman, they may be able, through different mechanisms, to cross the placental barrier and cause teratogenic effects to the fetus. Thus, when prescription drugs in this period are necessary, there are many aspects to take into consideration. In order to facilitate this prescription and to reduce the maximum possible risks for both pregnant woman and the fetus, a categorization by letters of the FDA was created to classify the drugs according to their safety of use.

The risk of contracting infections in pregnancy exists, with more or less prevalence, but all of them with risk of adverse effects to the mother and/or the fetus if not properly treated. Therefore the use of antibiotic therapy in pregnancy is often necessary and common in clinical practice, requiring adjustments according to the period in which it is being used.

This dissertation aims to gather the available knowledge about the safety and effectiveness of different antibiotics during pregnancy by assessing their risk/benefit and the adaptation of the antimicrobial therapy of the bacterial infections, thus contributing to a better use of the antibiotics during pregnancy.

Key words: pregnancy, infections, bacteria, antibiotherapy

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1. Introdução	13
2. Gravidez	15
2.1 Alterações Fisiológicas	15
2.1.1 Sistema Cardiovascular	15
2.1.2 Sistema Digestivo	16
2.1.3 Sistema Genitourinário	16
2.1.4 Sistema Respiratório.....	17
2.1.5 Sistema Hematológico	18
3. Farmacoterapia na Gravidez.....	19
3.1 Farmacocinética.....	19
3.1.1 Absorção	19
3.1.2 Distribuição	20
3.1.3 Metabolização.....	21
3.1.4 Excreção	22
3.2 Sistema Mãe-Feto	24
3.2.1 Barreira Placentária	24
3.2.2 Farmacocinética Fetal.....	26
3.2.2.1 Distribuição	26
3.2.2.2 Metabolização.....	27
3.2.2.3 Eliminação	27
3.2.3 Teratogenecidade.....	28
3.2.3.1 Estádio do Desenvolvimento Embrionário.....	28
3.2.3.2 Dose e Duração da Exposição	30
3.2.3.3 Genótipo Materno e Fetal	30
3.3 Categorização de Medicamentos durante a Gravidez.....	30
3.4 Princípios de Prescrição na Gravidez	34
4. Antibioterapia e Gravidez.....	37

4.1 Enquadramento Histórico	37
4.2 Classes de Antibióticos	38
4.3 Princípios Gerais de Prescrição Antibiótica	39
4.4 Antibióticos na Gravidez.....	40
4.5. Doenças Infecciosas Bacterianas na Gravidez	56
4.5.1 Infecções do Trato Urinário	56
4.5.1.1 Bacteriúria Assintomática.....	57
4.5.1.2 Pielonefrite	58
4.5.1.3 Cistite.....	58
4.5.2 Infecções do Trato Respiratório	63
4.5.2.1 Pneumonia Bacteriana	63
4.5.3 Infecções do Trato Genital	66
4.5.3.1 Vaginose Bacteriana	66
4.5.3.2 <i>Chlamydia trachomatis</i>	69
4.5.3.3 Gonorreia	70
4.5.3.4 Sífilis.....	72
4.5.3.5 <i>Streptococcus</i> Grupo B.....	75
5. Conclusão	77
Bibliografia.....	79

Índice de Figuras

Figura 1 – Alterações anatómicas na gravidez.	15
Figura 2 – Circulação Fetal.	26
Figura 3 – Esquema dos períodos críticos do desenvolvimento embrionário	29
Figura 4 – Trato Urinário Feminino.	56
Figura 5 – Trato Respiratório.	63
Figura 6 – Conjuntivite purulenta aguda.	71
Figura 7 – Sífilis secundária.	72

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Atividade das enzimas durante o período da gravidez e seus efeitos clínicos	22
Tabela 2 – Efeitos farmacocinéticos resultantes das alterações dos parâmetros fisiológicos na gravidez	23
Tabela 3 – FDA - Categorias de segurança na utilização de medicamentos durante a gravidez.....	31
Tabela 4 – Cronograma de Atualização da Categorização segundo PLLR.....	33
Tabela 5 – Classificação de antibióticos.....	38
Tabela 6 – Utilização de antibióticos durante a gravidez, indicação clínica e categorização FDA	53
Tabela 7 – Terapêutica da ITU na gravidez.....	62
Tabela 8 – <i>Guidelines</i> das ITU na gravidez em Portugal e Reino Unido.....	63
Tabela 9 – Critério de Amsel.....	67
Tabela 10 – <i>Nugent Score System</i>	67
Tabela 11 – Terapêutica da vaginose bacteriana na gravidez.....	69
Tabela 12 – Terapêutica de infecções por <i>C. trachomatis</i> na gravidez	70
Tabela 13 – Terapêutica de gonorreia na gravidez	72
Tabela 14 – Terapêutica da sífilis (Centers for Disease Control and Prevention).....	74
Tabela 15 – Terapêutica profilática IV de <i>Streptococcus</i> grupo B intraparto segundo CDC	76

Lista de Abreviaturas

ADME	Absorção Distribuição Metabolização Excreção
B.I.D	Duas vezes ao dia - do latim, <i>Bis In Die</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFU	<i>Colony Forming Units</i>
Da	<i>Daltons</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DNA	Ácido Desirribonucleico – do inglês, <i>Desoxyribonucleic Acid</i>
E/F	Embrião ou Feto
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G6PD	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
GI	Gastrointestinal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana – do inglês, <i>Human Immunodeficiency</i>
ITU	Infeção do Trato Urinário
IV	Intravenoso
mL	Mililitro
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina – do inglês, <i>Meticillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
PAC	Pneumonia adquirida em comunidade
PLLR	<i>Pregnancy and Lactation Labelling Rule</i>
P.O.	Via oral - do latim, <i>Per Os</i>
Q.I.D.	Quatro vezes ao dia - do latim, <i>Quater In Die</i>
RCM	Resumo de Características do Medicamento
RMSP	Risco de resistência microbiana de <i>S. pneumoniae</i>
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucleico – do inglês, <i>Ribonucleic acid</i>
RPM	Rutura Prematura de Membranas
SGB	<i>Streptococcus B</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de filtração Glomerular

T.I.D	Três vezes ao dia - do latim, <i>Ter In Die</i>
TPHA	Teste de hemaglutinação para <i>Treponema pallidum</i> – do inglês, <i>Treponema pallidum hemagglutination assay</i>
TSA	Teste de suscetibilidade aos antibióticos
UI	Unidade Internacional
UGT1A4	UDP – glucoronosiltransferase
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VB	Vaginose bacteriana

1. Introdução

Os medicamentos desempenham um papel importante na promoção da saúde e bem estar do ser humano mas, para que ocorra o efeito desejado, é necessário que sejam utilizados de forma racional de modo a que o tratamento seja seguro e efetiva (Sachdeva, Patel, & Patel, 2009). A prescrição de medicação deve ser feita apenas se for efetivamente necessária e deve basear-se não só nos aspetos farmacológicos do medicamento, como também nas características fisiológicas do doente em questão (Boparai & Korc-Grodzicki, 2011).

A gravidez é um período que, devido a uma elevação dos estrogénios e progesterona em circulação, é marcado por alterações fisiológicas e anatómicas que atuam sobre todo o organismo materno e adaptam o mesmo às necessidades do embrião ou feto (E/F) (Kurien et al., 2013). Em virtude destas alterações, a grávida apresenta por vezes, não só uma maior predisposição a desenvolver certo tipo de patologias, como o resultado do tratamento destas fica influenciado pelas alterações farmacocinéticas que os agentes terapêuticos sofrem (Ayad & Costantine, 2015a).

Além das alterações referidas, a maior parte dos fármacos administrados no organismo materno são capazes de atravessar a barreira placentária e entrar na circulação fetal (Blackburn, 2007). A passagem através da placenta vai depender de vários fatores como o mecanismo de transporte apresentado, estágio de desenvolvimento embrionário, dose e duração da exposição do fármaco, farmacocinética do mesmo e genótipo materno/fetal e, de acordo com os mesmos, o medicamento vai ter ou não capacidade de provocar efeitos teratogénicos no E/F (Griffin et al., 2018). Face a estes factos, quando o clínico prescreve durante a gravidez, deve ter em consideração que está perante dois pacientes, a grávida e o E/F, e que na sua abordagem clínica deve haver sempre uma avaliação da relação risco/benefício da mesma (Zaki & Albarraq, 2014).

A presença de infeções durante o período de gravidez é frequente (Lamont, Blogg, & Lamont, 2014) e estas constituem um risco não só para a saúde da mãe, como para a do E/F podendo provocar efeitos adversos graves como doenças congénitas, prematuridade, morte fetal e aborto espontâneo, entre outros (Ugwumadu, 2002).

Os antibióticos são os agentes responsáveis pelo tratamento das infeções bacterianas e são considerados os medicamentos mais prescritos e utilizados durante a gravidez (Crider et al., 2009). Todavia, a sua prescrição durante este período deve ter

em conta as características do hospedeiro infetado, os microrganismos mais prováveis de provocar a infeção, a sensibilidade dos mesmos e as propriedades dos antibióticos (DGS, 2011b).

Com esta dissertação pretendo analisar quais os impactos da utilização de antibioterapia na gravidez, bem como quais os perfis de segurança e efetividade destes agentes terapêuticos, quer para a grávida quer para o E/F.

2. Gravidez

2.1 Alterações Fisiológicas

A mulher apresenta alterações anatómicas e fisiológicas durante a gravidez, as quais resultam principalmente do aumento de estrogénios e progesterona em circulação com o objetivo de adaptar o organismo materno à gravidez e promover o crescimento e desenvolvimento do E/F (Antony, Verdine; Khan, 2014).

Estas modificações nas secreções hormonais têm impacto em todos os sistemas dos quais o sistema cardiovascular, digestivo, genitourinário, respiratório e hematológico fazem parte (Antony, Verdine; Khan, 2014; Zaki & Albarraq, 2014).

As alterações fisiológicas abordadas neste trabalho são as mais importantes e necessárias para compreender a suscetibilidade da grávida para contrair infeções, e o efeito que o tratamento farmacológico tem sobre o seu organismo.

2.1.1 Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular é um dos sistemas de órgãos afetado pelas alterações fisiológicas na gravidez destacando-se: o aumento do volume sanguíneo, podendo atingir em média os 40% até às 34 semanas (Costantine, 2014a), beneficiando assim a circulação sanguínea entre o útero da grávida e a placenta; o aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico que vão provocar o aumento do débito cardíaco, que reflecte a capacidade funcional do coração e que, devido às necessidades do feto, pode vir a atingir um aumento de 50% no final do primeiro trimestre de gravidez, permanecendo assim até ao termo da gestação (Moya et al., 2014).

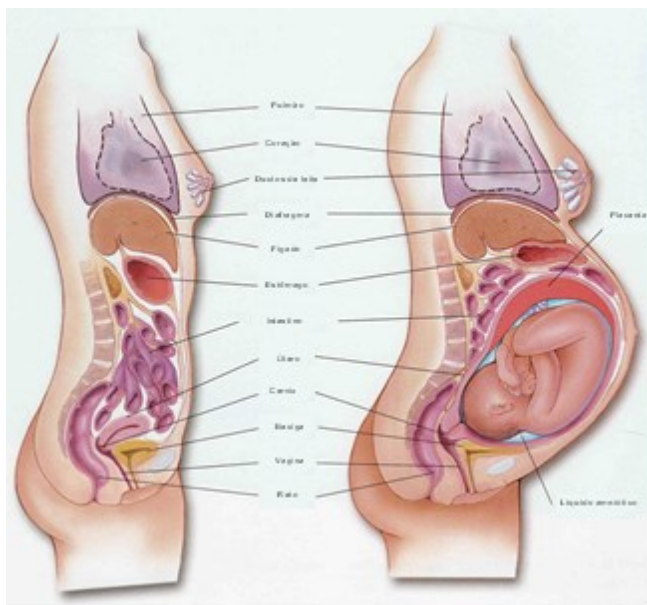


Figura 1 – Alterações anatómicas na gravidez.
Retirado de: (Human Anatomy, s.d.)

2.1.2 Sistema Digestivo

As alterações que ocorrem neste sistema baseiam-se na presença regular de náuseas e vômitos que acontecem mais frequentemente no primeiro trimestre de gestação e vão diminuindo ao longo dos nove meses (Moya et al., 2014).

A diminuição do peristaltismo gástrico, que é provocada pelo aumento de progesterona no plasma sanguíneo, vai desencadear um atraso no esvaziamento gástrico (Costantine, 2014a) e a redução de secreções ácidas do estômago que, por sua vez, vai influenciar o aumento do pH gástrico (Costantine, 2014a).

Podem ser desencadeadas reações de azia, pirose e refluxo gastroesofágico devido ao aumento da dimensão do útero, em conjugação com a diminuição da motilidade gástrica e relaxamento do esfíncter esofágico inferior que, para além de provocarem um mal-estar na grávida, podem aumentar o risco de aspiração de vômito. Este risco está associado à possibilidade de desencadear uma infecção no período de gravidez, como seja a pneumonia por aspiração (Zielinski, Searing, & Deibel, 2015).

O fígado faz igualmente parte deste sistema e as enzimas hepáticas responsáveis pela metabolização de fármacos também vão sofrer alterações através do aumento ou diminuição da sua concentração (Costantine, 2014a).

2.1.3 Sistema Genitourinário

No sistema genitourinário, é possível verificar, devido ao aumento da progesterona em circulação, uma diminuição do peristaltismo dos ureteres, o relaxamento do esfíncter da uretra e o relaxamento da musculatura lisa do sistema urinário, o que dá origem a uma dilatação da uretra (Moya et al., 2014). O aumento do volume plasmático vai originar a diminuição da concentração da urina e um aumento do volume da bexiga. Todas estas alterações referidas vão ter como consequência uma estase urinária (Costantine, 2014a).

Como consequência da vasodilatação renal ocorre um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) até 50% e um aumento do fluxo sanguíneo renal até 65%, o que vai promover o aumento da taxa de *clearance* renal e diminuir o tempo de semivida dos fármacos (Hill & Pickinpaugh, 2008).

Apesar de existir um aumento da excreção de sódio devido ao incremento da TFG, os níveis de aldosterona presentes durante a gravidez evitam esta perda fazendo com

que este seja reabsorvido no túbulo distal e assim ocorra a retenção de sódio. Para além desse fenómeno, o volume total de água também vai aumentar 6 a 8 litros (L), o que leva à diminuição da osmolaridade plasmática e dos níveis de sódio através do “efeito diluição”. Este aumento do volume total de água engloba o aumento do volume sanguíneo, plasmático, eritrocitário e também inclui a água presente no feto, líquido amniótico e placenta (Costantine, 2014b).

Ainda devido a alterações nos níveis hormonais, ocorrem também mudanças a nível do trato genital inferior como a hipertrofia das paredes vaginais e aumento do pH vaginal que apesar de aumentarem a proteção sobre o útero e consequentemente sobre a gravidez, aumentam a predisposição a infeções (Lima et al., 2013).

2.1.4 Sistema Respiratório

O sistema respiratório sofre igualmente mudanças durante a gravidez e algumas destas ocorrem para que o fornecimento de oxigénio ao E/F seja adequado, por isso neste período a necessidade de consumo do mesmo encontra-se aumentada (Moya et al., 2014).

Devido a alterações anatómicas como a movimentação ascendente do diafragma e o alargamento transversal da caixa torácica, ocorre um aumento da pressão intratorácica que vai provocar uma diminuição da capacidade residual funcional (que engloba o volume residual e o volume residual expiratório) e da capacidade pulmonar total (volume total de ar do sistema respiratório) (Costantine, 2014a). Estas alterações, para além de provocarem um aumento no volume de água nos pulmões e a redução da capacidade de expelir secreções, também vão diminuir o oxigénio disponível, podendo algumas grávidas desenvolver uma hipoxemia moderada (Hill & Pickinpaugh, 2008).

O aumento da vascularização e a formação de edema no trato respiratório superior são provocados graças ao aumento dos níveis de estrogénio em circulação (Hill & Pickinpaugh, 2008).

A frequência respiratória também aumenta, principalmente no período mais próximo do termo da gestação, estando esta mudança associada a uma sensação subjetiva de dispneia (Hill & Pickinpaugh, 2008).

2.1.5 Sistema Hematológico

No sistema hematológico é possível verificar um aumento da contagem do número de glóbulos vermelhos e uma diminuição da sua concentração, um aumento do número e da concentração de leucócitos e uma diminuição da contagem do número de plaquetas – trombocitopenia gestacional (Costantine, 2014b).

Pensa-se que o incremento do número de glóbulos brancos, que pode complicar o diagnóstico correto de uma infecção, seja provocado por um aumento da granulocitopoiese (Costantine, 2014a; Moya et al., 2014).

Apesar do aumento dos níveis de glóbulos vermelhos, a diminuição da sua concentração ocorre devido ao aumento do volume plasmático, que é capaz de chegar até aos 40% em média ao longo da gestação e que tem o objetivo de tornar a circulação materna e fetal mais eficiente (Faupel-Badger, Hsieh, Troisi, Lagiou, & Potischman, 2007). Este fenómeno vai conduzir a uma hemodiluição e consequentemente a uma possível anemia fisiológica (Costantine, 2014b). A vantagem desta hemodiluição é que para além da circulação útero-placentária ser beneficiada pela diminuição da viscosidade do sangue, o aumento de eritrócitos em conjugação com o aumento de fluxo sanguíneo promove o fornecimento facilitado de oxigénio ao E/F (Costantine, 2014b).

Ocorre também uma diminuição da concentração de proteínas plasmáticas, com especial destaque para a albumina que é a proteína que estabelece mais ligações com os fármacos provocando alterações na concentração plasmática dos mesmos (Hill & Pickinpaugh, 2008).

3. Farmacoterapia na Gravidez

3.1 Farmacocinética

A farmacocinética permite avaliar a extensão e a velocidade de chegada de um fármaco ao seu local de ação, isto é, caracteriza-se pelos efeitos que o organismo produz sobre a absorção, metabolização, distribuição e eliminação (ADME) do mesmo (Feghali, Venkataramanan, & Caritis, 2015).

É importante realçar e ter em consideração que as evidências acerca dos parâmetros farmacocinéticos na gravidez são muito limitadas, isto porque os estudos são poucos e realizados num número restrito de fármacos. Como tal, e para que a prescrição de medicamentos seja mais segura e efetiva não pondo em risco nem a mãe nem o E/F, continua a ser necessária uma investigação mais aprofundada desta área (Anderson, 2005).

3.1.1 Absorção

O processo de absorção caracteriza-se pela passagem do fármaco através das membranas biológicas do seu local de administração para a corrente sanguínea (Caldwell, Gardner, & Swales, 1995). A absorção depende da biodisponibilidade - fração de fármaco que atinge realmente a circulação sistémica e que fica disponível para exercer a sua função terapêutica (Zhao, Hebert, & Venkataramanan, 2014).

Existem diversos fatores que influenciam o sistema de absorção do fármaco no ser humano como sejam, a via de administração e forma farmacêutica do mesmo, fatores fisiológicos como a motilidade gástrica, o trânsito intestinal, o pH do trato gastrointestinal (GI) e o fluxo sanguíneo, e fatores físico-químicos como a composição química do fármaco (Loebstein, Lalkin, & Koren, 1997).

No período de gravidez, as alterações fisiológicas que se desencadeiam e podem afetar a absorção do fármaco por via oral são:

- a) A diminuição do peristaltismo gástrico que gera um atraso no esvaziamento gástrico e consequentemente impede que o fármaco atinja o seu local de absorção mais rapidamente, retardando o seu efeito terapêutico (Ayad & Costantine, 2015b);

- b) O aumento do pH gástrico que se deve à redução de secreções gástricas e que origina um incremento da ionização de ácidos fracos e conseguinte redução da sua absorção e que leva também a um aumento da absorção de bases fracas (Feghali et al., 2015);
- c) O aumento do fluxo sanguíneo intestinal e do débito cardíaco (Riley, Cahill, Beigi, Savich, & Saade, 2017);
- d) A presença de náuseas e vômitos, também muito frequentes no período de gestação, e que podem conduzir a uma quantidade diminuída de fármaco disponível para ser absorvida podendo levar a um efeito subterapêutico do mesmo (Costantine, 2014b).

3.1.2 Distribuição

O processo de distribuição é caracterizado pela repartição do fármaco pelos vários fluidos, tecidos e órgãos a partir da corrente sanguínea, atravessando a parede capilar (Feghali et al., 2015).

Os fatores que influenciam a distribuição dos fármacos na população em geral são o caudal de irrigação dos tecidos, ligação e perfusão dos mesmos, a lipossolubilidade do fármaco, a distribuição da água pelos compartimentos e percentagem de ligação às proteínas (Caldwell et al., 1995). O volume de distribuição é uma variável importante neste processo, na medida em que vai relacionar a concentração do fármaco no plasma com a quantidade total no organismo e assim permitir prever a dose necessária para atingir o efeito terapêutico desejado (Zhao et al., 2014).

Na gravidez as características fisiológicas alteradas, que têm influência sobre a distribuição do fármaco no organismo, são:

- a) O aumento do volume plasmático e o aumento do volume de água extracelular, que tem como consequência o aumento do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos e a diminuição da sua concentração plasmática, devendo-se assim aumentar a dose destes fármacos para que se consigam atingir as concentrações terapêuticas desejadas (Costantine, 2014b);
- b) O aumento de peso, que vai implicar um aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos (Feghali et al., 2015) e, por isso, o controlo da dose em função do peso corporal total nestes fármacos é também muito importante (Riley et al., 2017) e;

- c) A diminuição da concentração de proteínas plasmáticas, nomeadamente a albumina, que vai afetar a ligação do fármaco às mesmas e originar um aumento de fração livre deste no plasma (fração que confere ação terapêutica) (Feghali et al., 2015). Assim, se o fármaco em questão apresentar uma *clearance* baixa, vai haver um aumento do risco de toxicidade associado ao mesmo (Hansen & Yankowitz, 2002).

3.1.3 Metabolização

A metabolização é um processo de eliminação de fármacos por ação enzimática que se realiza maioritariamente no fígado e ocorre em duas fases. A fase I (oxidação, redução e hidrólise) que é caracterizada pela introdução ou exposição de grupos funcionais na molécula do fármaco, o que geralmente conduz à inativação do mesmo e a fase II onde acontece a conjugação do fármaco com moléculas endógenas que favorecem a excreção urinária ou biliar (Caldwell et al., 1995).

Na gravidez, as alterações a nível hormonal conduzem a uma alteração na metabolização de fármacos e a mudanças de expressão e atividade de algumas enzimas (Ayad & Costantine, 2015b). Na fase I, a atividade metabólica da maioria dos fármacos é realizada pela família de enzimas da CYP450 produzidas no fígado, nomeadamente as CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2A6, que registam valores aumentados relativamente aos seus valores normais, e as CYP1A2 e CYP2C19, que apresentam valores mais baixos. Na fase II, a atividade da enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT1A4) encontra-se aumentada relativamente ao que é normal (Tasnif, Morado, & Hebert, 2016).

Quando ocorrem estas mudanças na metabolização é aconselhado proceder a um ajuste de dose porque o desempenho do fármaco no organismo da grávida fica comprometido e pode conduzir a uma dose mais baixa do que a expectável no organismo (que para além de não beneficiar a patologia da mãe promove uma exposição desnecessária ao E/F) ou a uma dose tóxica que também põe em risco ambos (Hebert, 2013).

Na tabela 1 estão representadas as atividades das enzimas na gravidez, o efeito que têm sobre o fármaco e o ajuste de dose que se deveria fazer.

Tabela 1 – Atividade das enzimas durante o período da gravidez e seus efeitos clínicos (Tasnif et al., 2016).

Enzima	Atividade na Gravidez	Efeito Clínico (exemplos)	Dose
CYP3A4	Aumentada	Aumento aparente da <i>clearance</i> , efeito clínico reduzido (e.g. Nifedipina)	Aumentar
CYP2D6	Aumentada	Aumento aparente da <i>clearance</i> , efeito clínico reduzido (e.g. Fluoxetina)	Aumentar
CYP2C9	Aumentada	Aumento aparente da <i>clearance</i> , efeito clínico reduzido (e.g. Fenitoína)	Aumentar
CYP2C19	Diminuída	Aumento do rácio metabólico* efeito clínico aumentado e potencial risco de toxicidade (e.g. Proguanilo)	Diminuir
CYP1A2	Diminuída	Diminuição aparente da <i>clearance</i> ou aumento do rácio metabólico, efeito clínico aumentado e potencial risco de toxicidade (e.g. Cafeína)	Diminuir
UGT1A4	Aumentada	Aumento aparente da <i>clearance</i> , efeito clínico reduzido (e.g. Lamotrigina)	Aumentar
CYP2A6	Aumentada	Aumento aparente da <i>clearance</i> , efeito clínico reduzido (e.g. Nicotina)	Aumentar

* Rácio metabólico: proporção da quantidade de fármaco medido na urina ou soro

3.1.4 Excreção

A excreção de fármacos é um processo maioritariamente feito por via renal, onde só é eliminado o fármaco que ficou efetivamente biodisponível, dependendo da TFG (sem reabsorção) e da secreção tubular (Hebert, 2013).

Na gravidez, a TFG está aumentada devido a um aumento do fluxo sanguíneo renal o que significa que vai haver um aumento da *clearance* renal provocando uma diminuição do tempo de semivida dos fármacos (Anger & Piquette-Miller, 2008). Os que são eliminados maioritariamente por esta via, podem provocar níveis subterapêuticos (Costantine, 2014b; Koren & Pariente, 2018).

A tabela 2 apresenta em resumo todos os efeitos farmacocinéticos do medicamento que são afetados devido às alterações fisiológicas na gravidez.

Tabela 2 – Efeitos farmacocinéticos resultantes das alterações dos parâmetros fisiológicos na gravidez

Parâmetros Fisiológicos	Efeitos Farmacocinéticos
Absorção	
Diminuição do peristaltismo gástrico e consequente aumento do tempo de esvaziamento gástrico	Aumento do tempo para atingir concentração máxima do fármaco e atraso na sua biodisponibilidade
Aumento do débito cardíaco e fluxo sanguíneo intestinal	Aumento da absorção do fármaco
Diminuição de secreções ácidas e consequente aumento do pH gástrico	Diminuição da absorção de ácidos fracos e favorecimento da absorção de bases fracas
Náuseas e Vômitos	Diminuição da concentração de fármaco disponível para absorção e diminuição da biodisponibilidade
Distribuição	
Aumento do volume de água extracelular com aumento de volume plasmático	Aumento do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos
Aumento de peso	Aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos
Diminuição da concentração proteínas plasmáticas, nomeadamente da albumina	Aumento da fração livre do fármaco
Metabolismo	
Alteração da atividade da CYP450 e da UGT	Alteração da biodisponibilidade oral do fármaco e da eliminação hepática
Eliminação	
Aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal	Aumento da <i>clearance</i> renal

3.2 Sistema Mãe-Feto

Durante o período de gravidez, ao contrário do que se pensava antigamente, a transferência de fármacos da mãe para o E/F através da placenta é possível e constitui um risco para ambos (Koren & Ornoy, 2018). Por outro lado, atendendo a que utilização de medicamentos durante a idade fértil é comum, principalmente em doenças infecciosas agudas ou em situações de doenças crónicas, e porque muitas vezes o diagnóstico de gravidez não é feito logo após a concepção, o risco da toma de medicamentos para o E/F e para a mãe aumenta exponencialmente (Sachdeva et al., 2009). Por estes motivos, é importante saber, nomeadamente, quais os períodos da gravidez mais susceptíveis de provocar efeitos teratogénicos sobre o E/F, as doses terapêuticas seguras recomendadas, as características fisiológicas da mãe e os mecanismos de transferência dos medicamentos através da placenta, as características farmacológicas dos fármacos que são capazes de atravessar a placenta e os efeitos que estes podem causar no E/F para que a prescrição da terapêutica seja adequada e não cause efeitos indesejados (Al-Enazy, Ali, Albekairi, El-Tawil, & Rytting, 2017).

3.2.1 Barreira Placentária

A placenta é o órgão responsável por fornecer ao E/F tudo o que ele necessita para sobreviver, crescer e se desenvolver dentro do útero da mãe. É capaz de realizar a troca de gases (oxigénio e dióxido de carbono), a transferência de nutrientes, a eliminação de produtos residuais do E/F, conferir imunização e produzir hormonas para o seu crescimento (Griffiths & Campbell, 2015).

As características da barreira placentária também permitem o transporte de medicamentos da circulação sanguínea materna para a fetal e os mecanismos através dos quais isso é possível são: difusão passiva, difusão facilitada, transporte ativo e pinocitose (Burton & Fowden, 2015).

Destes mecanismos apresentados, a difusão passiva é o mecanismo pelo qual a maioria dos fármacos atravessa a placenta, e depende apenas do gradiente de concentração não necessitando de energia ou transportadores para o fazer (Al-Enazy et al., 2017; Syme, Paxton, & Keelan, 2004). Ainda assim, esta transferência é dependente de alguns fatores de carácter farmacológico como o peso molecular, a lipossolubilidade, a ligação proteica e o grau de ionização dos fármacos (Syme et al., 2004).

Peso Molecular

É um elemento que influencia a quantidade e a velocidade com que o fármaco efetua a sua passagem, porque, substâncias com peso molecular < 500 daltons (Da) atravessam bem a placenta e com peso molecular > 500 Da (e.g.heparinas) já se traduzem numa transferência incompleta (apresentando níveis mais elevados na circulação materna do que na fetal). Ainda assim, como a maioria dos medicamentos tem peso molecular abaixo dos 500 Da, este é raramente um fator limitante de passagem do fármaco (Al-Enazy et al., 2017).

Lipossolubilidade

A lipossolubilidade já faz diferença na facilidade de transferência do fármaco através da placenta, porque quanto mais lipofílica for a molécula, maior é a tendência e a velocidade para atravessar a placenta (Al-Enazy et al., 2017).

Ligação Proteica

É um mecanismo que se deve ter em consideração porque quanto maior for a ligação do fármaco às proteínas maior vai ser o seu peso molecular e menor vai ser a sua passagem através da placenta, pois o complexo que este forma não consegue atravessar as membranas e assim apenas a fração livre do fármaco o consegue fazer (Al-Enazy et al., 2017).

Grau de Ionização

A maior parte dos medicamentos são bases fracas ou ácidos fracos e na presença de um pH fisiológico dissociam-se. Os fármacos não ionizados são mais lipofílicos logo a sua passagem através da placenta é favorável. Assim, como o pH fetal apresenta um valor ligeiramente mais baixo do que o materno, ainda que pouco significativo, faz com que as bases fracas, ao atravessarem, se ionizem e não consigam atravessar de volta, logo a sua concentração na circulação fetal vai ser maior do que na circulação materna (Koren & Ornoy, 2018; Syme et al., 2004).

Após a passagem do fármaco, este pode distribuir-se pelos tecidos do E/F, ser metabolizado pelo fígado e acumular-se no líquido amniótico podendo provocar efeitos adversos ou teratogénicos no E/F.

3.2.2 Farmacocinética Fetal

A maior parte dos fármacos administrados no período de gravidez são capazes de atravessar a barreira placentária e, ao entrarem na circulação fetal, o processo de distribuição, metabolismo e eliminação dos mesmos ficam afetados (Al-Enazy et al., 2017).

Existem vários elementos que influenciam os efeitos que o agente terapêutico tem sobre o E/F tais como a dosagem do mesmo, o genótipo materno-fetal, as alterações fisiológicas maternas e efeitos que têm sobre metabolismo e eliminação dos fármacos, bem assim como o estado do desenvolvimento embrionário ou fetal e transporte placentário (Blackburn, 2007).

3.2.2.1 Distribuição

O processo de distribuição fetal vai depender da afinidade do fármaco para um determinado tecido que por vezes não é o expectável (e.g. tetraciclina tem afinidade para dentes do E/F). Ao longo da gravidez a capacidade de resposta dos recetores celulares fetais aumenta e por isso, no período inicial da gestação estes recetores não têm ainda a capacidade de distinção e exclusão de certos medicamentos, logo os fármacos vão ter uma maior capacidade de ligação aos mesmos e a possibilidade de provocar efeitos teratogénicos vai ser maior. A ligação proteica dos fármacos e o volume total de água fetal também influenciam o processo de distribuição, isto porque como o E/F apresenta uma baixa concentração proteica, a quantidade de fármaco que se vai ligar às proteínas também diminui, o que leva a um aumento de fração livre do agente terapêutico no E/F (Blackburn, 2007), permanecendo esta característica ao longo da gestação. O volume de água fetal total também se encontra elevado, o que vai proporcionar um aumento do volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos (Blackburn, 2007).

Ao atingir a circulação fetal o fármaco pode ser metabolizado no fígado, contornar o fígado através do ducto venoso com o fim de atingir um

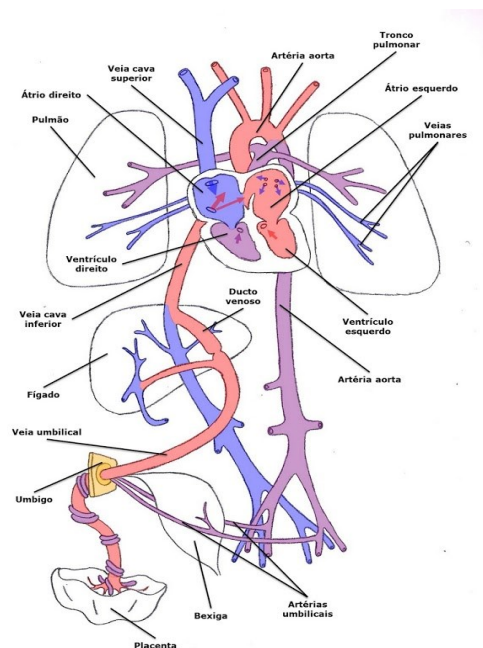


Figura 2 – Circulação Fetal.
Retirado de: (Wesley Santos, s.d.)

local específico, ser eliminado via renal para o líquido amniótico (com possibilidade de ser ingerido novamente pelo E/F, atingir a circulação fetal e ser eliminado através da placenta ou regressar à circulação materna por difusão através das membranas fetais) ou retornar através das artérias umbilicais e da circulação placentária para a circulação materna (Blackburn, 2007).

3.2.2.2 Metabolização

O metabolismo hepático fetal baseia-se em duas fases, I e II, presentes a partir das oito semanas de gestação. A atividade das enzimas hepáticas é significativamente baixa comparativamente às de um adulto. Na fase I, que ocorre no final do primeiro trimestre, é possível ocorrer o processo de oxidação através das CYP450 cuja enzima predominante é a CYP3A7. Esta enzima é capaz de proteger o E/F através da detoxificação de esteróides e ácido retinóico e a sua concentração diminui pós-parto. Também existem outras enzimas presentes mas em menor quantidade. Na fase II a UGT1A4 está diminuída e, por isso, os fármacos que necessitam deste mecanismo para serem eliminados vão ser metabolizados mais lentamente (Ring, Ghabrial, Ching, Smallwood, & Morgan, 1999).

Os metabolitos resultantes da fase I conseguem lentamente atravessar a placenta de volta à circulação materna para que ocorra a sua eliminação e os da fase II, como a sua polaridade é maior do que a molécula original, não conseguem atravessar a placenta de volta e por isso acumulam-se nos tecidos fetais.

Assim, o fígado fetal é capaz de promover o metabolismo dos fármacos, mas de forma mais lenta devido à atividade enzimática diminuída e por isso o processo metabólico pode não ser favorável pois os metabolitos formados tendem a ser mais tóxicos e mais polares, e a sua eliminação tende a ser mais demorada do que a molécula original, aumentando a exposição fetal ao mesmo e o risco de teratogenicidade (Ring et al., 1999).

3.2.2.3 Eliminação

O processo de eliminação no feto é feito pelo rim, sendo um processo diminuído porque o rim fetal tem capacidades limitadas devido à sua imaturidade. Para além desse facto, ao expulsar a molécula do organismo fetal está a expulsá-la para o líquido amniótico onde corre o risco de ser novamente ingerida pelo feto e provocar efeitos indesejáveis no mesmo. (D. J. Morgan, 1997).

3.2.3 Teratogenecidade

A teratogenecidade de um medicamento é descrita pela irreversibilidade de efeitos e malformações congénitas que pode provocar no E/F, envolvendo o desenvolvimento a nível estrutural e funcional do seu organismo. Todos estes possíveis defeitos dependem de algumas variáveis às quais o E/F podem estar expostos, tais como fatores genéticos e fatores extrínsecos. Os fatores extrínsecos podem desmembrar-se em: ambientais (e.g. radiação), infecciosos (ex. Vírus da rubéola), químicos (e.g. álcool) e farmacológicos (e.g. isotretinoína) (Buhimschi & Weiner, 2009).

No campo da farmacologia, entre os anos 50 e 60, foi descrita pela primeira vez a teratogenecidade de um medicamento com o “desastre” da talidomida, um fármaco muito utilizado, na altura, por mulheres grávidas para controlar as náuseas e vômitos que sofriam durante o período de gravidez, mas que se veio a comprovar que provocava malformações congénitas nos recém-nascidos (Kaur, Patil, & Patil, 2017), mais precisamente focomelia (deficiência no crescimento e desenvolvimento dos membros do feto). Com este caso a preocupação na prescrição de medicamentos a mulheres grávidas aumentou significativamente com receio dos efeitos que os mesmos pudessem provocar no E/F (Brucker & King, 2017).

Existem vários fatores a ter em consideração no que diz respeito ao risco de teratogenecidade dos medicamentos e são eles: o estágio de desenvolvimento embrionário, a dose e duração da exposição do mesmo, o genótipo materno e fetal, o tipo de transporte placentário e a sua farmacocinética, estes dois últimos já referidos em tópicos anteriores (Griffin et al., 2018).

3.2.3.1 Estádio do Desenvolvimento Embrionário

O estágio do desenvolvimento embrionário é um fator importante a ter em consideração, isto porque existem períodos durante os quais os medicamentos podem afetar uma determinada estrutura e acabar por desencadear efeitos graves no desenvolvimento do E/F (Griffin et al., 2018), e outros períodos em que esse mesmo medicamento não provoca nenhum tipo de malformações (Alwan & Chambers, 2015). É o caso da carbamazepina que ao ser utilizada nas primeiras três semanas após a conceção vai interferir com o desenvolvimento do tubo neural, mas que após esse período já não provoca esse defeito (Graça, 2010).

Relativamente aos estádios embrionários, o período até duas semanas após a concepção é considerado a fase “tudo ou nada”, em que o embrião ainda não está formado e por isso não é certo que uma exposição ao medicamento possa provocar malformações congénitas. No entanto, durante este período outras situações podem ocorrer, nomeadamente o fármaco pode interferir com a iniciação da implementação do blastocisto e provocar um aborto espontâneo do embrião (Polifka & Friedman, 1999), ou as células pluripotenciais presentes podem ter a capacidade de compensar os danos provocados evitando a ocorrência de uma malformação congénita ou, ainda, pode verificar-se a eliminação do medicamento da circulação materna antes da formação completa da placenta diminuindo a sua biodisponibilidade para o embrião (Buhimschi & Weiner, 2009; Graça, 2010).

O período de organogénese que inclui essencialmente os primeiros 2 meses de gravidez (3 a 8 semanas após concepção) é considerado o período mais crítico porque é quando ocorre o desenvolvimento dos vários tecidos e sistemas de órgãos (Figura 3) e os efeitos estruturais e funcionais provocados nos mesmos podem ser acentuados (Polifka & Friedman, 1999). Por fim, nos meses seguintes até ao termo da gestação, apesar do risco ser menor, este existe e pode afetar por exemplo o desenvolvimento do sistema nervoso central ou genital (Griffin et al., 2018).

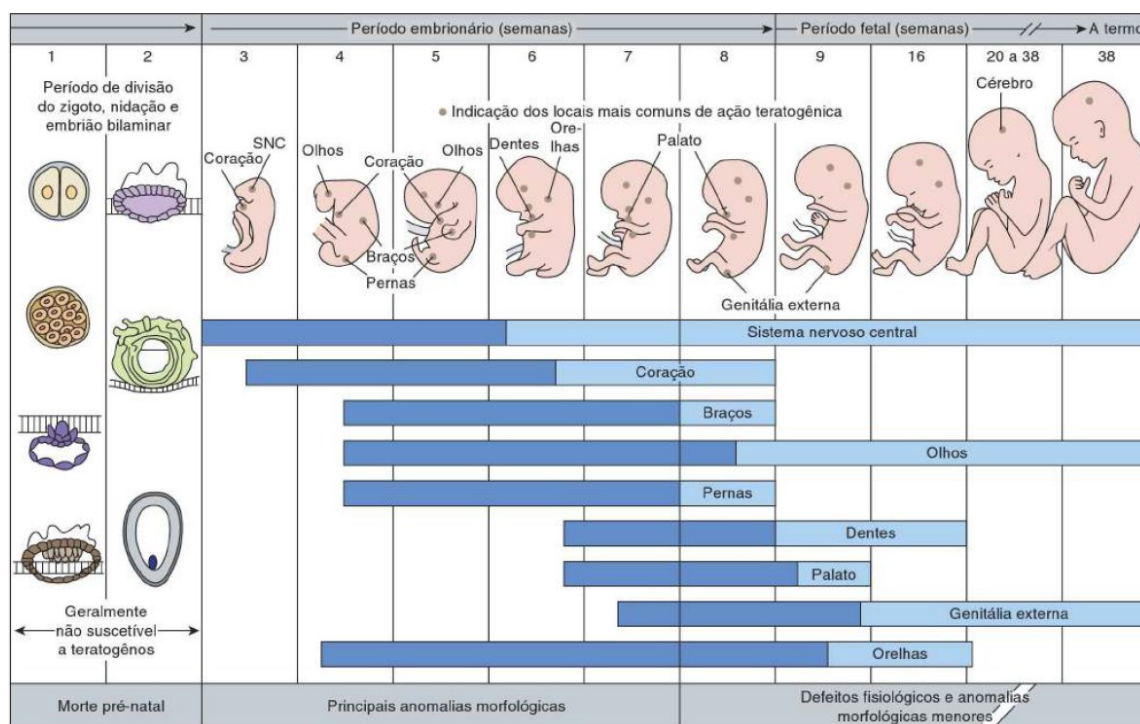


Figura 3 – Esquema dos períodos críticos do desenvolvimento embrionário. Retirado de: (Katzung, 2003)

3.2.3.2 Dose e Duração da Exposição

A dose, frequência e duração da exposição ao fármaco são também variáveis a ter em consideração. A grande maioria dos fármacos é capaz de atravessar a placenta e ao fazê-lo pode atingir concentrações que causem efeitos indesejáveis. Doses dentro do limite da margem terapêutica podem sofrer alterações farmacocinéticas devido às alterações fisiológicas que se dão no período de gravidez e atingir concentrações na mãe que consequentemente, ao serem capazes de atravessar a barreira placentária, vão afetar o E/F (Polifka & Friedman, 1999). A duração de exposição também tem influencia no efeito teratogénico que o medicamento pode provocar pois exposições crónicas, mesmo que em doses baixas, podem aumentar o risco de malformações (Graça, 2010).

3.2.3.3 Genótipo Materno e Fetal

A resposta farmacológica à medicação difere de pessoa para pessoa e isso deve-se à variabilidade genética que cada um apresenta (Friedman & Hanson, 2013). A ADME de um determinado fármaco para uma mesma situação clínica, com a mesma dosagem, num mesmo estado embrionário pode ser diferente, tanto que se sabe que os efeitos adversos e a efetividade terapêutica dos medicamentos não é igual para todas as pessoas. Assim, apesar dos fármacos poderem provocar efeitos teratogénicos, a extensão dos mesmos pode depender do genótipo materno e fetal que é responsável por diferenças na sensibilidade celular, na capacidade em atravessar a placenta, na ligação às proteínas, no metabolismo e na distribuição do fármaco (Friedman & Hanson, 2013; US Food and Drug Administration, 2005).

O conhecimento acerca dos efeitos nocivos dos medicamentos na gravidez é limitado devido à falta de ensaios clínicos realizados na mulher grávida e variável, devendo, por isso, a prescrição médica e a avaliação da exposição a estes agentes ser bem ponderada e fundamentada com base no valor de necessidade e na relação risco/benefício (Riley et al., 2017).

3.3 Categorização de Medicamentos durante a Gravidez

Apesar de não ser o mais desejado, a utilização de medicamentos durante o período de gravidez tem aumentado significativamente nos últimos anos (Ayad & Costantine, 2015a). Mas, a necessidade aumentada da sua utilização depende de alguns fatores

como: a presença ou exacerbação de doenças crônicas, a presença de patologias impossíveis de não serem sujeitas a tratamento e a necessidade de utilização de vitaminas e suplementos neste período que ajudam no crescimento e desenvolvimento do feto. Ainda assim, apesar destas inevitabilidades, os estudos para comprovar efetividade e segurança na utilização de medicação na mulher grávida são escassos e neste momento as escolhas são feitas com base em estudos de animais, casos reportados e estudos epidemiológicos (Sachdeva et al., 2009).

Por ser indispensável a utilização de medicamentos durante a gravidez e no seguimento do “desastre” da utilização da talidomida, a necessidade de criação de categorias de medicamentos por parte da *United States Food and Drug Administration* (FDA), com base no seu risco de teratogenicidade e como regulamento de apoio para uma prescrição segura e efetiva, tornou-se evidente (Mosley, Smith, Dezan, & Dezan, 2015).

Neste âmbito, foram definidas 5 categorias (Brucker & King, 2017), que se apresentam na tabela 3 em baixo:

Tabela 3 – FDA - Categorias de segurança na utilização de medicamentos durante a gravidez (Brucker & King, 2017)

Categoria A	Estudos controlados em seres humanos não demonstraram riscos para o feto. É segura a utilização do medicamento.
Categoria B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto mas, não existem estudos controlados em seres humanos.
Categoria C	Ou não existem estudos controlados em seres humanos ou estudos em animais demonstraram efeitos adversos fetais.
Categoria D	Estudos em seres humanos demonstram risco para o feto mas, consideram-se situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco.
Categoria X	Estudos controlados em mulheres grávidas ou em animais evidenciam malformações fetais. O medicamento está contraindicado na gravidez porque o seu risco sobrepõe-se ao benefício.

Estas categorias têm como objetivo a promoção de uma prescrição segura e efetiva de medicamentos durante a gravidez (Mosley et al., 2015).

Ainda assim, e apesar desta categorização ter preenchido algumas lacunas nesta matéria, é muitas vezes mal interpretada e as decisões de prescrição são feitas de forma errada com base na categoria em que o medicamento se insere e não na compreensão e interpretação em si da mesma. Geralmente, as únicas categorias bem interpretadas são a A e a X devido às recomendações claras que transmitem (Brucker & King, 2017).

Por este motivo, em 2008, a FDA fez uma proposta de alteração a este regulamento, a qual foi aprovada e posteriormente implementada em 2015, com o objetivo de proporcionar informação mais clara e sustentada acerca da segurança e efetividade dos medicamentos, tanto para os médicos como para os doentes (Brucker & King, 2017).

O regulamento alterado, denominado *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR) (FDA, 2014), é constituído por três secções:

Pregnancy (inclui a gravidez e trabalho de parto) do qual faz parte:

- 1) Registo de exposição durante a gravidez (se aplicável);
- 2) Resumo do risco;
- 3) Considerações clínicas (se aplicável);
- 3) Dados clínicos (se aplicável);

Nesta secção dão-se indicações acerca da exposição e malformações que o medicamento pode provocar no feto, revelando também se os dados clínicos provêm de estudos em animais ou seres humanos, incluindo referências acerca do possível aconselhamento feito aos doentes, indicando ajustes de doses se necessário ou reações adversas aplicáveis, e contendo ainda detalhes de ensaios clínicos que suportam toda a informação acima descrita.

Lactation (inclui mães a amamentar) do qual faz parte:

- 1) Resumo do risco;
- 2) Considerações clínicas (se aplicável);
- 3) Dados clínicos (se aplicável);

Esta secção dá informação acerca da presença ou ausência do medicamento no leite materno, informando sobre o efeito que o medicamento tem sobre a produção do mesmo e se

há possibilidade de provocar malefício ao bebé a amamentar. Inclui também considerações acerca da monitorização que deve ser feita ao bebé de forma a evitar qualquer impacto negativo e contém todos os dados dos ensaios clínicos que tiveram em consideração.

Females and Males of Reproductive Potential do qual faz parte:

- 1) Testes de gravidez (se aplicável);
- 2) Contraceção (se aplicável);
- 3) Infertilidade (se aplicável);

Esta última secção contém indicações sobre a necessidade de indicação de testes de gravidez ou métodos contraceptivos por parte do médico antes, durante ou depois da utilização de certos medicamentos e ainda dados de ensaios clínicos que indiquem problemas de infertilidade associados à medicação em causa (L. Lim & Thompson, 2016; Mosley et al., 2015).

Este novo regulamento foi aplicado nos Estados Unidos a partir do dia 30 de Junho de 2015 a todos os medicamentos sujeitos a receita médica e produtos biológicos, sendo expectável que esta alteração tenha um impacto positivo e facilite a escolha da utilização ou não de medicamentos na mulher grávida, a amamentar ou em idade fértil (Pernia & DeMaagd, 2016a). Assim, os medicamentos devem conter nos seus resumos de características do medicamento (RCM) considerações acerca da utilização dos mesmos durante a gravidez de acordo com o novo regulamento, para que os médicos consigam consultar facilmente e tomar decisões mais fundamentadas (Szweda & Jóźwik, 2016).

Na tabela 4, está indicado o período de tempo que as indústrias tiveram, ou ainda têm, para implementar esta nova categorização de acordo com a data de aprovação dos medicamentos e produtos biológicos por parte da FDA (Griffin et al., 2018).

Tabela 4 – Cronograma de Atualização da Categorização segundo PLLR (Griffin et al., 2018)

Aprovação do Medicamento ou Produto Biológico	Data Limite de Atualização da Categorização de Medicamentos segundo PLLR
Aprovado antes de 30.06.2001	Remover apenas a antiga categorização por letras até 3 anos depois da data de implementação da PLLR
Aprovado entre 30.06. 2001 e 29.06.2002	Até 3 anos depois da data de implementação da PLLR
Aprovado entre 30.06.2002 e 29.06.2005	Até 5 anos depois da data de implementação da PLLR
Aprovado entre 30.06.2005 e 29.06.2007	Até 3 anos depois da data de implementação da PLLR
Aprovado entre 30.06.2007 e 30.06.2015	Até 4 anos depois da data de implementação da PLLR
Aprovação pendente a 30.06.2015	Até 4 anos depois da data de implementação da PLLR ou quando aprovado, ou o que demorar mais tempo
Submetido para aprovação a 30.06.2015	Tempo de submissão

A implementação da PLLR, apesar dos seus muitos benefícios, tem todavia algumas limitações, como o facto de não abranger medicamentos não sujeitos a receita médica, a de não obrigar a uma categorização de medicamentos aprovados antes de 30 de Junho de 2001 (Pernia & DeMaagd, 2016a) e o facto de só estar a ser implementado, nos Estados Unidos. Limitações, estas, que só poderão ser ultrapassadas quando se conseguir atingir este primeiro objetivo de implementação, para que no futuro seja possível alargar este regulamento de modo a abranger todos os medicamentos (Brucker & King, 2017). Para além destes factos, esta mudança não evita a ocorrência de más decisões na prescrição de um medicamento na mulher grávida pois este regulamento vai requerer uma avaliação mais complexa dos dados clínicos disponíveis, uma revisão mais aprofundada da sua efetividade e segurança, e exigir mais tempo para revisão das evidências, o que pode levar a uma avaliação incompleta se a evidência não for totalmente clara. O facto de não existir um esquema padronizado também pode dificultar a tomada de decisão (Pernia & DeMaagd, 2016b).

3.4 Princípios de Prescrição na Gravidez

A prescrição de medicamentos na mulher grávida é um assunto controverso como já foi referido em capítulos anteriores pois, para que esta seja correta, tem que haver um equilíbrio entre a necessidade e a segurança da utilização do medicamento, tanto para a mãe como para o E/F (Koren, Pastuszak, & Ito, 1998).

Assim, para que haja uma prescrição e um aconselhamento adequado durante a gravidez é necessário ter em consideração os seguintes aspetos (Mehta, Chen, & Powrie, 2014):

- A barreira placentária não se trata de uma barreira de proteção contra agentes extrínsecos, ou seja, é uma membrana semipermeável que, para além de realizar a troca de gases, transferência de nutrientes entre outros, também é capaz de permitir a passagem de medicamentos, principalmente os mais lipofílicos, com baixo peso molecular e não ionizados (maior parte dos agentes terapêuticos) (Griffiths & Campbell, 2015);
- O estágio do desenvolvimento embrionário tem influência, não só na produção, ou não, de um efeito teratogénico, como também na extensão do mesmo (Griffin et al., 2018), pelo que exposições no primeiro trimestre são preocupantes porque se trata de um período de organogénese. Note-se, no entanto, que uma exposição após esse

período também pode causar danos fetais. Por exemplo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina durante o primeiro trimestre podem estar ligeiramente mais predispostos a originar malformações no coração, mas, no segundo e no terceiro trimestre podem dar origem a morte fetal (Mehta et al., 2014);

- As alterações fisiológicas na grávida podem afetar a biodisponibilidade dos medicamentos no organismo devido às alterações farmacocinéticas que ocorrem em função das mesmas e por isso, é importante conhecer as características do fármaco e tentar prever o seu percurso no organismo durante a gestação de forma a prescrever uma dosagem que não ponham em risco a mãe ou o E/F (Ayad & Costantine, 2015a);
- A categorização por letras por parte da FDA não é literal e por isso deve existir um julgamento prévio à decisão de utilização do medicamento porque, por vezes, medicamentos na mesma categoria não apresentam o mesmo tipo de risco ou, estudos em animais podem não apresentar os mesmos efeitos em humanos (Brucker & King, 2017);

Posto isto, o prescritor deve (Mehta et al., 2014):

- > Avaliar a necessidade de utilização de medicamentos e verificar se é possível a resolução do problema através de medidas não farmacológicas;
- > Verificar se a doença afeta mais a gravidez do que a utilização do medicamento em si;
- > Escolher um medicamento com um maior perfil de segurança de acordo com o estágio embrionário, as alterações fisiológicas maternas e o seu perfil farmacocinético (Principles, 2012);
- > Verificar se a grávida tem consciência dos potenciais efeitos que pode estar a provocar a si e ao E/F ao tomar ou não a medicação (Mehta et al., 2014);

4. Antibioterapia e Gravidez

4.1 Enquadramento Histórico

As doenças infecciosas sempre foram consideradas uma das principais causas de morte do ser humano (Zaffiri, Gardner, & Toledo-Pereyra, 2012). No entanto, só em meados do século XIX, é que os microrganismos foram apontados como os causadores destas infeções (James, 2004), tendo sido descritos pela primeira vez por Robert Hooke e Antoni van Leeuwenhoek (Gest, 2004). Tal só foi possível graças à invenção do microscópio que permitiu a Leeuwenhoek observar e descrever pela primeira vez uma bactéria. (Lane, 2015)

A melhor resposta para o combate destas bactérias e das doenças que as mesmas provocam, foi a descoberta dos antibióticos (Powers, 2004).

O grande avanço da “era do antibiótico” deu-se com a descoberta da penicilina (Zaffiri et al., 2012), feita por Alexander Fleming no ano de 1928 através da observação de uma caixa de *Petri* que apresentava uma contaminação por *Staphylococcus aureus* e que foi encontrada com uma inibição de crescimento da mesma resultante da ação de um fungo que tinha o nome de *Penicillium notatum* e que, mais tarde, como agente terapêutico, foi denominado de penicilina (Ligon, 2004). O surgimento da penicilina, foi uma revolução no mundo da medicina, com impacto em toda a população e um evento que levou mais tarde ao aparecimento de outros antibióticos e outras gerações de penicilinas que permitiram um combate mais efetivo de várias doenças infecciosas como a pneumonia, a tuberculose entre outras, possibilitando prevenir muitas mortes ao longo dos anos que se seguiram (Lobanovska & Pilla, 2017; Zaffiri et al., 2012).

Na definição atual de antibiótico, este é então descrito como uma molécula orgânica natural ou sintética que tem uma função bacteriostática, ou seja, que inibe o crescimento da bactéria ou bactericida, isto é, que mata a bactéria (Davies & Davies, 2010).

4.2 Classes de Antibióticos

De forma a compreender melhor o efeito que os antibióticos têm sobre as bactérias, é importante conhecer a classificação dos mesmos segundo os seus mecanismos de ação (Etebu & Arikekpar, 2016). Os antibióticos podem ser divididos em 5 classes segundo o seu mecanismo de ação, conforme se pode ver na tabela 5 em baixo:

Tabela 5 – Classificação de antibióticos

Classes	Mecanismo de Ação	Antibióticos
Inibidores da síntese da parede celular	Inibição da atividade de enzimas responsáveis pela formação cadeia de peptidoglicanos que confere estabilidade e integridade à parede celular bacteriana	β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes e monobactams) glicopéptidos bacitracina
Inibidores da síntese proteica	Ligação às subunidades 30s ou 50s dos ribossomas bacterianos provocando uma destabilização no processo com consequente inibição da síntese proteica	aminoglicosídeos tetraciclina anfencóis macrólidos lincosamidas oxazolidinonas
Inibidores da síntese dos ácidos nucleicos	Inibição das enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, responsáveis pelo processo de replicação do DNA ou inibição da enzima RNA polimerase responsável pela síntese do RNA	fluoroquinolonas rifampicina
Destabilizadores da membrana citoplasmática	Atuação sobre a membrana citoplasmática alterando a sua estrutura e permeabilidade	polimixinas
Inibidores da atividade metabólica	Inibição da síntese do ácido fólico	sulfonamidas trimetoprim

4.3 Princípios Gerais de Prescrição Antibiótica

Antes de iniciar a terapêutica antibiótica é necessário que o prescritor tenha em atenção alguns aspetos fundamentais. É essencial obter um diagnóstico correto da infeção em si, isto é, avaliar o local de ação, o hospedeiro em questão, (imunocomprometido, diabético, mulher grávida, etc.) e recolher uma amostra biológica adequada para diagnóstico microbiológico de forma a iniciar rapidamente a terapêutica correta (Leekha, Terrell, & Edson, 2011).

Como a obtenção dos resultados laboratoriais é imediata, o uso de uma terapêutica empírica com um antibiótico de largo espectro tendo por base a apresentação clínica da infeção, local de aquisição da mesma, foco de infeção, característica do hospedeiro e risco associado à utilização de antibioterapia prévia é aconselhado, isto para que um maior número de agentes patogénicos seja abrangido e a infeção não agrave nem dê lugar a *outcomes* clínicos negativos. Por exemplo, o tratamento empírico da pneumonia adquirida em comunidade pode ser feito com base numa terapêutica antibiótica de largo espectro que abranja os microrganismos responsáveis mais comuns, tais como *Streptococcus pneumoniae* (Czachor, 2015; DGS, 2011b). Assim, logo que se obtenham os resultados laboratoriais microbiológicos, o regime antibiótico deve ser ajustado com base no agente etiológico responsável, na evolução clínica apresentada e na duração óptima da terapêutica da situação em questão (DGS, 2011b), dando lugar a uma terapêutica dirigida.

De referir que a antibioterapia que tenha sido mais recentemente utilizada no hospedeiro deve ser evitada devido à possibilidade de criar resistências (DGS, 2011b).

As alterações fisiológicas e as características dos hospedeiros em questão são também fatores importantes na prescrição antibiótica porque a farmacodinâmica e farmacocinética do agente antibacteriano nos diferentes organismos pode alterar a efetividade e segurança da terapêutica e originar regimes tóxicos ou subterapêuticos (Leekha et al., 2011).

Assim, para que a prescrição de antibióticos seja correta, deve ser efetuado um diagnóstico assertivo da infeção, nomeadamente quais os agentes prováveis de infeção, o padrão de suscetibilidade local e o risco associado a antibioterapia prévia. Deve igualmente ser calculada a duração ótima da terapêutica, a dose correta e ter em consideração as características que influenciam a resposta do hospedeiro à terapêutica (Leekha et al., 2011; Szweda & Józwik, 2016).

4.4 Antibióticos na Gravidez

O tratamento de infecções que possam ocorrer durante a gravidez é crucial para a saúde materna e fetal por isso, a utilização de antibióticos neste período é bastante comum (Nahum, Uhl, & Kennedy, 2006).

Como já foi referido anteriormente, o tratamento farmacológico durante a gestação pode provocar efeitos adversos, sendo que no que diz respeito ao tratamento com antibióticos existem classes seguras, classes com restrições de utilização e classes contraindicadas (Mylonas, 2011).

Penicilinas e Cefalosporinas (β -lactâmicos)

- Classificação:
 - > As penicilinas dividem-se em naturais (penicilina G e V), penicilinas resistentes às penicilinases (e.g. flucloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, meticilina), aminopenicilinas (amoxicilina e ampicilina) e de largo espectro (carbenicilina, piperacilina, ticarcilina) (Duff, 2002).
 - > As cefalosporinas apresentam cinco gerações. Exemplos de cefalosporinas incluem (Etebu & Ariekpar, 2016; Sá Del Fiol, Gerenutti, & Groppo, 2005):
 - Primeira geração – cefazolina e cefadroxil
 - Segunda geração - cefuroxima e cefaclor
 - Terceira geração - ceftriaxona, cefotaxima e cefixima
 - Quarta geração - cefepima
 - Quinta geração - ceftarolina
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese da parede celular, apresentando assim um efeito bactericida (Duff, 2002).
- Espectro de ação:
 - > As penicilinas são comumente utilizadas contra Cocos de Gram positivo como *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*, e abrangem também *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, bactérias anaeróbicas Gram positivo e bacilos anaeróbicos Gram negativo (Duff, 2002; Mylonas, 2011).

- > As cefalosporinas atuam sobre cocos Gram positivo como *S. aureus* e *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *N. gonorrhoea*, *N. meningitidis*, *T. pallidum*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias como *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Etebu & Arikekpar, 2016).
- Farmacocinética:
 - > Devido a alterações fisiológicas como o aumento do volume plasmático e da *clearance* renal, há um aumento no volume de distribuição destes fármacos e as concentrações dos mesmos ficam reduzidas. Devido a este facto, pode ser necessário um ajuste da terapêutica (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Reações adversas: (Sá Del Fiol et al., 2005).
 - > As penicilinas podem apresentar alguns efeitos GI e reações alérgicas como *rash* cutânea, febre e choque anafilático. Estas reações são pouco comuns mas é preciso ter atenção porque uma reação alérgica, devido ao aumento de libertação de histamina, pode provocar um parto prematuro.
 - > As cefalosporinas podem apresentar uma reação de alergia cruzada às penicilinas.
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não existem dados que relatem efeitos teratogénicos em ambas as classes, nem em animais nem em humanos, sendo consideradas classes de antibióticos seguras (Lamont, Blogg, & Lamont, 2014). Podem ser opções de primeira linha (Mylonas, 2011).
- Notas:
 - > A passagem através da barreira placentária é possível e é feita através do mecanismo de difusão passiva (Sá Del Fiol et al., 2005). Ao atravessarem a barreira placentária são detectadas concentrações significativas destes agentes antibióticos na circulação fetal e no líquido amniótico (Lamont et al., 2014).
- Categorização FDA:
 - > B

Outros β -lactâmicos

- Classificação: (Etebu & Ariekpar, 2016)
 - > Carbapenemes
 - E.g. Imipenem e ertapenem
 - > Monobactams
 - Aztreonam
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese da parede celular, apresentando assim um efeito bactericida (Duff, 2002).
- Espectro de ação: (Etebu & Ariekpar, 2016)
 - > Imipenem - Largo espectro de ação contra microrganismos aeróbicos e anaeróbicos.
 - > Ertapenem – Largo espectro de ação com atividade limitada contra bacilos Gram negativo não fermentativos.
 - > Aztreonam - Bactérias aeróbicas Gram negativo.
- Reações adversas:
 - > Ertapenem e Imipenem - Podem provocar reações alérgicas e efeitos GI (Duff, 2002).
 - > Aztreonam – Apresenta estudos no período perinatal que demonstraram segurança na sua utilização. Apenas deve ser evitado no primeiro trimestre por não existirem dados clínicos conclusivos (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Nenhuma classe apresentou efeitos teratogênicos sobre o E/F (Sá Del Fiol et al., 2005).
 - > Ertapenem - Em estudos com animais demonstrou algumas alterações ósseas e de peso; não foram realizados estudos em grávidas (Sá Del Fiol et al., 2005).
 - > Imipenem - Estudado em animais demonstrou elevado risco de aborto espontâneo (Duff, 2002).
- Categorização FDA:
 - > Imipenem - C
 - > Ertapenem - B
 - > Aztreonam – B

Associações de β -lactâmicos com inibidores β -lactamases

- Antibióticos
 - > Amoxicilina + ácido clavulânico
 - > Piperacilina + tazobactam
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese da parede celular, apresentando assim um efeito bactericida (Duff, 2002).
- Espectro de ação:
 - > Amoxicilina + ácido clavulânico - aumenta o espectro de ação da amoxicilina contra estafilococos e organismos anaeróbicos (Duff, 2002).
 - > Piperacilina + tazobactam – *Staphylococcus*, *E. feacalis* (Bourget et al., 1998).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Amoxicilina + ácido clavulânico - a associação é muito utilizada na gravidez e é considerada segura (Brandon Bookstaver et al., 2015).
 - > Piperacilina + tazobactam – não demonstrou efeitos teratogênicos em animais (Bourget et al., 1998).
- Categorização FDA: (Vallano & Arnau, 2009)
 - > Amoxicilina + ácido clavulânico – B
 - > Piperacilina + tazobactam - B

Macrólidos

- Antibióticos:
 - > E.g. eritromicina; azitromicina; claritromicina; roxitromicina; telitromicina (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese proteica; apresentam um poder bacteriostático (Duff, 2002).
- Espectro de ação:
 - > Preferencialmente cocos de Gram positivo: *T. pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* entre outros (Etebu & Ariekpar, 2016; Mylonas, 2011).

- Farmacocinética:
 - > As alterações apresentadas no período de gravidez não alteram significativamente a cinética destes medicamentos porque os mesmos têm fraca ligação às proteínas e um largo volume de distribuição, logo, em princípio, não vai ser necessário nenhum ajuste na sua dosagem (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Reações adversas:
 - > Apresentam efeitos GI (Mylonas, 2011).
 - > Eritromicina: Deve ser evitado quando se apresenta sobre a forma de estolato por se poder tornar hepatotóxico para a grávida (Mylonas, 2011).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não foram demonstrados efeitos teratogénicos em nenhum dos antibióticos acima referidos (Brandon Bookstaver et al., 2015).
 - > Eritromicina: Em raras situações causou deficiências auditivas pouco significativas (Mylonas, 2011).
 - > Claritromicina: Associado a um risco de aborto espontâneo, pensa-se que tal seja devido à capacidade de atravessar a placenta em altas concentrações (Lamont et al., 2014).
 - > Telitromicina: estudos animais revelaram atraso no desenvolvimento fetal possivelmente devido a doses tóxicas maternas. Só se deve utilizar se o benefício justificar o potencial risco (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Notas:
 - > A utilização na mulher grávida advém normalmente de alergias à penicilina (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Categorização FDA:
 - > Eritromicina, Azitromicina e Roxitromicina : B
 - > Claritromicina e Telitromicina: C

Lincosamidas

- Antibióticos:
 - > Clindamicina (Duff, 2002).

- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese proteica. Apresentam um poder bacteriostático (Duff, 2002).
- Espectro de ação:
 - > Bactérias Gram positivo (excepto MRSA) e bactérias anaeróbicas (Mylonas, 2011).
- Farmacocinética:
 - > Não difere da população em geral (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Reações adversas:
 - > Deve-se ter apenas em atenção possíveis efeitos adversos que pode causar na mãe como colite pseudomembranosa (raro) após tratamento prolongado ou aplicação vaginal (Mylonas, 2011).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não existem efeitos teratogénicos associados ao uso de clindamicina podendo ser utilizada durante qualquer trimestre (Mylonas, 2011).
- Notas:
 - > É capaz de atravessar a placenta atingido 50% dos níveis séricos da mãe (Lamont et al., 2014).
- Categorização FDA:
 - > B

Aminoglicósídeos

- Antibióticos:
 - > E.g. Gentamicina, estreptomicina (Mylonas, 2011).
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese proteica. Têm ação bactericida (Mylonas, 2011).
- Espectro de ação:
 - > Abrange essencialmente bactérias aeróbicas Gram negativo mas, têm sido associadas às penicilinas contra *P. aeruginosa* durante o período de gravidez (Sá Del Fiol et al., 2005).

- Farmacocinética:
 - > Deve ser efetuado um controlo dos níveis séricos destes fármacos devido às alterações fisiológicas presentes na gravidez porque os antibióticos presentes nesta classe vão apresentar um tempo de semivida menor, um consequente aumento da sua *clearance* e um maior volume de distribuição o que vai resultar numa concentração máxima terapêutica baixa (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não apresentam efeitos teratogénicos (Sá Del Fiol et al., 2005).
 - > Estreptomicina: foram associados a uma possível oto e nefrotoxicidade fetal durante o primeiro trimestre e por isso não se recomenda a sua utilização nos primeiros quatro meses de gravidez (Mylonas, 2011).
 - > Gentamicina: foram apresentados raros casos de nefrotoxicidade (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Notas:
 - > São capazes de atravessar a placenta atingindo concentrações plasmáticas fetais menores do que na mãe (Vallano & Arnau, 2009).
 - > A gentamicina pode ser usada durante a gravidez, mas só se for estritamente necessário ou se o tratamento de primeira linha falhar, e deve ser utilizada na dose e duração de tempo mínimas efetivas (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Categorização FDA:
 - > Estreptomicina: D
 - > Gentamicina: C

Metronidazol

- Mecanismo de ação:
 - > Inibidor da síntese de DNA; apresenta uma ação bactericida. (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Espectro de ação:
 - > Bactérias anaeróbicas (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Reações adversas:
 - > Os efeitos adversos que apresenta na grávida são essencialmente gastrointestinais e alergias (Mylonas, 2011).

- Efeitos sobre o E/F: (Brandon Bookstaver et al., 2015).
 - > Não foram verificados efeitos teratogénicos
 - > Apesar de existirem alguns estudos que apresentam alguns riscos carcinogénicos, estes resultados não foram encontrados em seres humanos e nenhum foi clinicamente significativo.
- Notas:
 - > Apresenta capacidade de atravessar a placenta e as concentrações são normalmente mais elevadas do que na circulação materna (Mylonas, 2011).
- Categorização FDA:
 - > B

Sulfonamidas e Trimetropim

- Associação antibiótica mais comum:
 - > Cotrimoxazol - sulfametoxazol + trimetropim
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da atividade metabólica; atividade bacteriostática (Mylonas, 2011).
- Espectro de ação:
 - > Bactérias Gram positivo e Gram negativo como *Nocardia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* e *C. trachomatis* (Etebu & Ariekpar, 2016).
- Reações adversas:
 - > Sulfonamidas: Pode provocar reações alérgicas na grávida (Lamont et al., 2014).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Sulfonamidas: A sua utilização durante o terceiro trimestre é feita com restrições devido ao facto de existirem estudos que identificam problemas como icterícia neonatal (por competirem com a billirrubina na ligação com a albumina promovendo uma maior concentração de billirrubina livre), kernicterus (encefalopatia billirrubínica) (Vallano & Arnau, 2009) e anemia hemolítica quando o bebé apresenta deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (Sá Del Fiol et al., 2005).
 - > Trimetropim: Quando administrado sozinho demonstrou provocar deficiências cardiovasculares e risco de aborto. Em associação com as sulfonamidas (sulfametoxazol + trimetropim), apesar de haver um aumento da sua efetividade,

não se recomenda a utilização no primeiro trimestre devido ao seu efeito inibitório no metabolismo do folato que pode afetar o tubo neural e provocar defeitos cardíacos (Lamont et al., 2014).

- Notas:
 - > São capazes de atravessar a barreira placentária e atingir concentrações maternas e fetais semelhantes (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Categorização FDA: (Vallano & Arnau, 2009).
 - > Sulfonamidas: C
 - > Trimetopim: C

Glicopéptidos

- Antibióticos:
 - > E.g. Vancomicina
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidor da parede celular. Apresenta um poder bactericida (Sá Del Fiol et al., 2005)
- Espectro de ação:
 - > Todos os agentes patogénicos Gram positivo mas o seu uso principal é nas infeções graves por MRSA (Mylonas, 2011).
- Farmacocinética:
 - > A cinética da vancomicina no organismo da mulher grávida pode alterar devido à sua forte ligação às proteínas, larga distribuição pelos tecidos e maioritária eliminação por via renal e por isso pode ser necessário um ajuste da terapêutica (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não foram identificadas malformações congénitas com o uso de vancomicina (Brandon Bookstaver et al., 2015).
 - > Ainda assim, o seu uso é controverso e deve ser feito com precaução porque existem estudos indicativos de possível oto, neuro e nefrotoxicidade no feto e estudos que contrariam tais efeitos adversos (Brandon Bookstaver et al., 2015; Sá Del Fiol et al., 2005).

- > Assim, como consequência dos dados referidos, e por não existirem dados clínicos sobre a sua utilização no primeiro trimestre de gravidez, esta deve ser evitada nesse período (Mylonas, 2011).
- > Pensa-se que a forma oral deste fármaco não provoca efeitos adversos (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- > A sua utilização deve ser feita na gravidez apenas quando estritamente necessário e se não existir outra opção mais segura (Mylonas, 2011).
- Notas:
 - > É capaz de atravessar a barreira placentária e apresenta concentrações na corrente sanguínea umbilical após injeção intramuscular (IM) (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Categorização FDA:
 - > B

Tetraciclinas

- Classificação:
 - > Tetraciclina, doxiciclina, minociclina (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese proteica. Apresentam uma ação bacteriostática (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Espectro de ação:
 - > Bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram positivo e organismos Gram negativo, *Rickettsiae*, *M. pneumoniae* e *C. trachomatis* (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Reações adversas:
 - > Podem provocar efeitos adversos hepáticos na grávida (Mylonas, 2011).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Podem provocar malformações congénitas e são capazes de criar ligações ao cálcio e provocar no feto dentição amarelada, alterações no esmalte dentário, cáries dentárias, inibição do crescimento dos ossos e nascimento prematuro (Mylonas, 2011).

- Notas:
 - > As tetraciclinas são capazes de atravessar a placenta e atingir concentrações fetais significativas.
 - > O uso desta classe de antibióticos não é recomendado durante a gravidez (Lamont et al., 2014).
 - > Devem ser utilizados métodos contraceptivos na mulher fértil, enquanto está a tomar estes antibióticos (Mylonas, 2011).
- Categorização FDA:
 - > D (Mylonas, 2011).

Fluoroquinolonas

- Antibióticos:
 - > E.g. Ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin e ofloxacin (Lamont et al., 2014; Sá Del Fiol et al., 2005).
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese de ácidos nucleicos. Apresenta efeito bactericida (Lamont et al., 2014; Sá Del Fiol et al., 2005).
- Espectro de ação:
 - > Bacilos aeróbicos Gram negativo como *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis* e estafilococos; alguns agentes terapêuticos também apresentam efeito contra *C. trachomatis*, *L. pneumophila* e *S. pneumoniae* (Duff, 2002).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Ensaios clínicos em animais demonstraram toxicidade renal e do sistema nervoso, deficiências cardíacas (Brandon Bookstaver et al., 2015) e artropatias em várias espécies (Vallano & Arnau, 2009), mas não é certo que esta classe de antibióticos seja teratogénica para o feto no ser humano (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Notas:
 - > As fluoroquinolonas atravessam a barreira placentária atingindo concentrações elevadas no líquido amniótico e circulação umbilical (Sá Del Fiol et al., 2005).

- > A exposição a estes medicamentos durante este período não é recomendada, apenas se estritamente necessária e se não existir outra alternativa para que estes possíveis efeitos adversos não ocorram (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- > Como a norfloxacin e ciprofloxacina foram os mais testados durante a gravidez, se necessário, devem ser esses os escolhidos (Mylonas, 2011).
- Categorização FDA:
 - > C (Mylonas, 2011).

Nitrofurantoína

- Mecanismo de ação:
 - > Inibidor de enzimas responsáveis pela síntese do DNA, RNA e proteínas da parede celular (Squadrito & del Portal, 2018).
- Espectro de ação:
 - > *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*, *S. aureus*, *E. feacalis* (Duff, 2002).
- Reações adversas:
 - > Náuseas, cefaleias e flatulência (Duff, 2002).
 - > Pode provocar uma anemia hemolítica materna se apresentar alguma deficiência de G6PD (Szweda & Jóźwik, 2016).
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Estudos revelaram que a sua utilização deve ser evitada durante o primeiro trimestre por haver um risco de ocorrência de malformações fetais cardiovasculares e a partir das 36 semanas por poder provocar uma anemia hemolítica neonatal se apresentar alguma deficiência de G6PD e icterícia neonatal (Szweda & Jóźwik, 2016).
- Notas:
 - > Apesar de poder provocar os efeitos acima referidos continua a ser uma opção de tratamento durante a gravidez fora dos períodos acima descritos (Brandon Bookstaver et al., 2015).
- Categorização FDA:
 - > B (Brandon Bookstaver et al., 2015).

Fosfomicina (Sá Del Fiol et al., 2005; Vallano & Arnau, 2009).

- Mecanismo de ação:
 - > Inibidor da síntese da parede celular. Apresenta uma atividade bactericida.
- Espectro de ação:
 - > *Enterococcus spp.*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Klebsiella*.
- Efeitos sobre o E/F:
 - > Não existem dados que demonstrem que provoca efeitos teratogénicos.
- Notas:
 - > Atravessa a barreira placentária.
- Categorização FDA:
 - > B

Oxazolidinonas

- Classificação:
 - > Linezolida (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Mecanismo de ação:
 - > Inibidores da síntese proteica. Apresentam atividade bacteriostática (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Espectro de ação:
 - > Agentes patogénicos Gram positivo como MRSA, pneumococos resistentes a penicilina e *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* resistentes a vancomicina (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Efeitos sobre o E/F: (Brandon Bookstaver et al., 2015).
 - > Não foram demonstrados efeitos teratogénicos em animais.
 - > Em estudos com animais demonstrou provocar efeitos adversos, como sejam a morte do embrião, diminuição de peso fetal e alterações na ossificação fetal.
 - > Não existem estudos adequados e conclusivos na mulher grávida.
- Notas:
 - > Utilizar apenas se os benefícios superarem os riscos (Brandon Bookstaver et al., 2015)
- Categorização FDA:
 - > C

Polimixinas

- Classificação:
 - > Colistina (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Mecanismo de ação:
 - > Destabilizadores da membrana plasmática (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Espectro de ação:
 - > *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Pasteurella sp.*, *Bordetella sp.*, *Shigella sp.* (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Reações adversas:
 - > O seu uso na gravidez não é recomendado devido aos efeitos adversos que pode provocar como nefro e neurotoxicidade, bloqueio neuromuscular, ataxia, tontura, convulsões e parestesia (Sá Del Fiol et al., 2005).
- Categorização FDA:
 - > C

Na tabela 6 resume-se a utilização da antibioterapia na gravidez

Tabela 6 – Utilização de antibióticos durante a gravidez, indicação clínica e categorização FDA. Adaptado de: (Brandon Bookstaver et al., 2015) (Sá Del Fiol et al., 2005).

Antibióticos		Indicação Clínica na Gravidez	Categorização FDA	Notas
Penicilinas (e associações com β -lactamases)		Sepsis Puerperal; Gonorreia; Sífilis; Pneumonia Adquirida Em Comunidade; ITU; Bronquite	B	Geralmente seguras, ter atenção a possíveis reações alérgica
Cefalosporinas		<i>S. aureus</i> ; Pielonefrite Aguda; Doença Inflamatória Pélvica	B	Geralmente seguras
Lincosamidas	Clindamicina	Infeções anaeróbicas	B	Geralmente segura, ter apenas em atenção o seu uso prolongado

Antibióticos		Indicação Clínica na Gravidez	Categorização FDA	Notas
Macrólidos	Eritromicina	<i>Legionella</i> ; <i>Mycoplasma</i> ; <i>C. trachomatis</i> ; <i>T. pallidum</i>	B	Evitar sobre a forma de esfolato por possível hepatotoxicidade
	Claritromicina	ITRS; <i>Mycobacterium avium</i>	C	Apresentam efeitos GI
	Roxitromicina	<i>C. trachomatis</i> ; <i>Ureaplasma urealyticum</i>	B	Apresentam efeitos GI
	Azitromicina	<i>C. trachomatis</i> ; Infecções Faríngeas; Pneumonias e Doença De Lyme	B	Apresentam efeitos GI
	Telitromicina	<i>C. trachomatis</i> ; <i>N. gonorrhoeae</i>	C	Apresentam efeitos GI
Aminoglicosídeos	Gentamicina	Septicemia; infecções aeróbicas Gram negativo	C	Possibilidade de provocar nefrotoxicidade e ototoxicidade
	Estreptomicina		D	
Metronidazol		Sépsis anaeróbica; <i>Trichomonas vaginalis</i> ; <i>Giardia lamblia</i>	B	Apresentam efeitos GI
Sulfonamidas			C	A sua utilização no terceiro trimestre revelou possibilidade de icterícia neonatal, kernicterus e anemia hemolítica
Trimetoprim		Toxoplasmose; pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> em doentes HIV;	C	Apresenta risco de malformações cardíacas e aborto. Em associação com sulfonamidas (cotrimoxazol) deve ser evitado no primeiro trimestre por afetar o tubo neural
Glicopéptidos	Vancomicina	Infecções MRSA; <i>C. difficile</i>	B	Possibilidade de provocar oto, nefro e neurotoxicidade

Antibióticos		Indicação Clínica na Gravidez	Categorização FDA	Notas
Tetraciclina		<i>Mycoplasma; Chlamydia</i> , infecções por espiroquetas	D	Pode provocar hepatotoxicidade da grávida e dentição amarelada, alterações no esmalte dentário, cáries dentárias no feto
Fluoroquinolonas		ITU; infecções do trato respiratório superior	C	Possibilidade de provocar artropatias
Nitrofurantoina		ITU inferior	B	Possibilidade de provocar, a partir das 36 semanas, anemia hemolítica materna/neonatal e icterícia neonatal
Fosfomicina		ITU inferior	B	Aparenta ser seguro
Carbapenemes	Imipenem	Infecções pós-parto; Pielonefrite severa; infecções perinatal	C	Utilizar apenas se as penicilinas e cefalosporinas não forem opção
	Ertapenem		B	
Oxazolidinonas	Linezolida	MRSA; <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>E. faecium</i>	C	Utilizar apenas se o benefício superar o risco
Polimixinas		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	C	Utilizar com precaução e apenas se estritamente necessário; risco de ocorrência de efeitos adversos graves
Monobactams	Aztreonam	Infecções aeróbicas Gram negativo; ITU; Gonorréia	B	Geralmente seguro

4.5. Doenças Infecciosas Bacterianas na Gravidez

A presença de infecções durante o período de gravidez é frequente e estas constituem um risco não só para a saúde da mãe, como para a do E/F (Lamont, Blogg, & Lamont, 2014). As infecções que vão ser abordadas de seguida são infecções bacterianas presentes na gravidez, umas com maior prevalência do que outras, mas todas podem provocar efeitos adversos graves na grávida ou no E/F se não forem devidamente tratadas.

4.5.1 Infecções do Trato Urinário

As infecções do trato urinário (ITU) são descritas, segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), como “processos inflamatórios de causa infecciosa, que podem atingir as vias urinárias superiores e/ou inferiores” (DGS, 2011c). As vias urinárias superiores incluem os rins e os ureteres e as vias inferiores incluem a bexiga e a uretra (Loh & Sivalingam, 2007).

Este tipo de infecções são mais comuns no sexo feminino do que no sexo masculino devido ao facto da uretra feminina ser mais curta e estar mais próxima do ânus (Michelim, Rasia, & Comparsi, 2016).

A contaminação pode ser feita através de três vias, ascendente (mais comum), como consequência da flora uretral e fecal, hematogénea, que se dá a partir de uma bacteriemia que vai influenciar secundariamente o trato urinário e linfática (mais rara) (F. & D., 2011). São vários os fatores de risco que levam à ocorrência de infecções urinárias como, a atividade sexual, a idade, a diabetes, a gravidez, higiene inadequada e anomalias do trato urinário (Matuszkiewicz-Rowińska, Małyszko, & Wieliczko, 2015a).

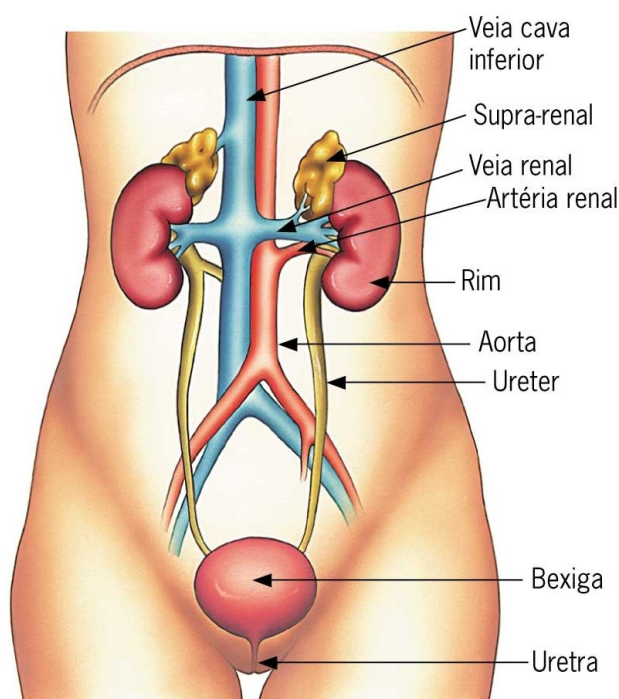


Figura 4 – Trato Urinário Feminino.
Retirado de: (Passos, 2015)

As bactérias responsáveis pela ITU na gravidez são as mesmas que afetam a população em geral sendo que a mais prevalente, *E. coli*, pertence ao grupo das *Enterobacteriaceae* seguido de *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* Também podem ser agentes causadores: *Staphylococcus saprophyticus*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus B* (DGS, 2011c; Loh & Sivalingam, 2007).

A gravidez é um período onde este tipo de infecção é muito frequente devido às alterações fisiológicas que a mulher grávida apresenta como sejam a diminuição do peristaltismo dos ureteres, o relaxamento do esfíncter da uretra e o relaxamento da musculatura lisa do sistema urinário que dão origem a uma hidronefrose (dilatação da uretra), todos estes mediados pelo aumento da progesterona em circulação. A diminuição da concentração da urina e o aumento do volume da bexiga que acontecem devido ao aumento do volume plasmático também são fatores predisponentes. Todas estas alterações vão dar origem a uma estase urinária que torna este sistema propício à presença de uma maior proliferação bacteriana. A dilatação do útero também vai provocar uma grande pressão sobre a bexiga e o conjunto destes fatores, juntamente com o aumento da presença de glicose na urina, levam a uma maior suscetibilidade deste sistema em contrair infeções (Matuszkiewicz-Rowińska et al., 2015a).

Existem três tipos de ITU mais prevalentes na gravidez: a bacteriúria assintomática, a cistite e a pielonefrite (Szweda & Jóźwik, 2016).

4.5.1.1 Bacteriúria Assintomática

A bacteriúria assintomática é uma infecção do trato urinário inferior, caracterizada pela presença significativa de bactérias numa amostra de urina ($\geq 10^5$ CFU (*colony forming units*) /mL) numa pessoa clinicamente sem sintomas (Mittal & Wing, 2005). A ocorrência desta patologia é de 2-13% na gravidez (Szweda & Jóźwik, 2016). Sem tratamento correto, efetiva e no tempo certo pode evoluir para pielonefrite, o que acontece em aproximadamente 30% dos casos não tratados (Szweda & Jóźwik, 2016). Existe uma necessidade grande do tratamento desta infecção porque pode ter consequências negativas no feto, nomeadamente uma restrição do crescimento, baixo peso à nascença e rutura prematura de membranas (RPM) que pode levar a um parto prematuro (Loh & Sivalingam, 2007). Recomenda-se que o rastreio seja efetuado uma vez em cada trimestre (DGS, 2011c).

4.5.1.2 Pielonefrite

A pielonefrite é caracterizada por uma infecção do trato urinário superior cujo diagnóstico é baseado numa bacteriúria ($\geq 10^5$ CFU/mL), na presença de leucocitúria (>10 leucócitos/campo x400) e em sintomas comuns como, febre, calafrios, dor lombar, náuseas e vômitos (desidratação) (DGS, 2011c; Szweda & Jóźwik, 2016). Costuma ocorrer principalmente no segundo e terceiro trimestres da gravidez, com uma prevalência de 0,5% e 2% e na maioria das vezes devido a ITU não resolvidas (Matuszkiewicz-Rowińska et al., 2015a). Durante a gestação, a pielonefrite pode provocar atraso no crescimento fetal, parto prematuro ou morte perinatal (Graça, 2010). As consequências maternas possíveis deste tipo de infecções são: anemia, insuficiência respiratória, lesão renal aguda e septicemia (Matuszkiewicz-Rowińska et al., 2015a).

4.5.1.3 Cistite

A cistite é uma infecção do trato urinário inferior diagnosticada pela presença de sintomas como disúria, hematúria, piúria, polaquiúria (urgência e aumento da frequência em urinar), urina turva e/ou com odor forte e pela presença de bacteriúria ($>10^3$ CFU/mL e se não houver piúria $>10^5$ CFU/mL) (DGS, 2011c; Michelim et al., 2016). A sua presença na gravidez varia entre os 1 e 4% (Mittal & Wing, 2005) e não constitui um fator de risco para complicações fetais (Graça, 2010).

Tratamento

Relativamente aos regimes terapêuticos para as ITU, são vários os agentes antibacterianos utilizados com sucesso no seu tratamento e sem grandes discrepâncias entre a taxa de infecção recorrente, a taxa de cura e efeitos adversos provocados (Szweda & Jóźwik, 2016). Em muitos casos, os doentes com este tipo de infecção são tratados de forma empírica devido à frequente incidência de certos microrganismos nas ITU (Mittal & Wing, 2005). Não é adequado fazer recomendações generalizadas porque a utilização do antibiótico pode variar consoante a sensibilidade à bactéria responsável (South Australian Maternal, 2017). Por outro lado, visto que a resistência microbiana também constitui um problema considerável nos dias de hoje e varia de acordo com o local geográfico, existem diferentes políticas de preços, disponibilidades e tradições, pelo que não existe uma terapêutica de primeira linha consensual entre todos os países

(Matuszkiewicz-Rowińska et al., 2015a). Assim, as recomendações internacionais para o tratamento das ITU são variáveis (Mittal & Wing, 2005).

Bacteriúria assintomática e Cistite

No tratamento da bacteriúria assintomática, a terapêutica antibiótica deve ser iniciada de imediato visto que os resultados são bastante positivos e, para além de tratarem efetivamente as infeções, previnem significativamente o desenvolvimento secundário de pielonefrites. Na cistite, as bactérias normalmente isoladas são as mesmas que se encontram na bacteriúria assintomática e por isso a terapêutica considerada pode ser sobreponível. (Matuszkiewicz-Rowińska, Małyszko, & Wieliczko, 2015b). O tratamento destas patologias varia normalmente entre 3 dias, em que a possibilidade de ocorrer efeitos adversos no feto e o aparecimento de resistência microbiana é menor e a efetividade do tratamento é a mesma, e os 7 dias, que já se destinam a infeções complicadas (South Australian Maternal, 2017). A falência terapêutica não é pouco comum e por isso repete-se uma urocultura uma semana após terminar a terapêutica (Bowler et al., 2014). Com base nas informações acima referidas, seguem-se os antibióticos mais comuns utilizados nas ITU:

❖ *β-lactâmicos* (Mittal & Wing, 2005);

- Antibióticos comuns
 - > Amoxicilina; amoxicilina + ácido clavulânico; cefalosporinas
- Prós
 - > Perfil de segurança e efetividade
- Contras
 - > Alterações das concentrações plasmáticas devido às alterações fisiológicas maternas
 - > Provável resistência das *Enterobacteriaceae*, nomeadamente *E.coli* (que faz com que por vezes não sejam considerados antibióticos de primeira linha);

❖ *Nitrofurantoína* (Szweda & Jóźwik, 2016)

- Prós
 - > As concentrações terapêuticas são atingidas apenas no trato urinário inferior.
 - > A resistência por parte dos microrganismos a este agente é mínima.

- **Contras**
 - > Deve ser evitada durante o primeiro trimestre porque pode estabelecer um risco de malformações fetais.
 - > Deve ser evitada a partir das 36 semanas porque pode provocar uma anemia hemolítica materna/neonatal e icterícia neonatal.
- **Notas**
 - > Nos períodos acima indicados só deve ser prescrita se não existirem outras alternativas mais seguras efetivas.

❖ *Cotrimoxazol - Sulfametoxazol + trimetoprim (Mylonas, 2011)*

- **Prós**
 - > A combinação aumenta a efetividade no tratamento (Lamont et al., 2014).
- **Contras**
 - > Não se recomenda no primeiro trimestre por possibilidade de provocar malformações cardiovasculares fetais e alterações no tubo neural fetal.
 - > Também não se recomenda a sua utilização no terceiro trimestre pelo risco de icterícia neonatal e anemia hemolítica fetal.
- **Notas**
 - > O benefício deve superar o risco, se possível, considerar outras alternativas.

❖ *Fosfomicina (Szweda & Jóźwik, 2016)*

- **Prós**
 - > Apesar de pouco estudado, não foram identificados casos de malformações fetais.
- **Contras**
 - > Apenas pode ser usado nas infeções do trato urinário inferior na porque a sua penetração renal é má.

Pielonefrite

Na pielonefrite o tratamento é normalmente iniciado com uma solução de hidratação e terapêutica antibiótica empírica parentérica até se obterem os resultados laboratoriais relativos ao teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), porque normalmente é necessário o internamento da doente durante 48 horas para que a sua

febre baixa. No fim destas 48 horas, com a resolução dos sintomas e com base nos resultados culturais e no TSA, a terapêutica passa a via oral e, se necessário, ajustada. A duração da antibioterapia nesta patologia pode ir até 2 semanas e deve-se verificar a erradicação da bactéria 1 semana após terminar o tratamento (Loh & Sivalingam, 2007).

❖ *β -lactâmicos (Jolley & Wing, 2010)*

- Antibióticos comuns
 - > Amoxicilina; amoxicilina + ácido clavulânico; ampicilina; cefalosporinas.
- Prós
 - > Perfil de segurança e efetividade
 - > Apresentam um largo espectro de ação contra os microrganismos mais comuns desta patologia.
 - > As cefalosporinas apresentam um perfil de resistência melhor do que as penicilinas.
- Contras
 - > Devido à presença de resistência microbiana, as penicilinas podem não ser consideradas terapêutica de primeira linha e serem por isso substituídas pelas cefalosporinas.

❖ *Gentamicina (Lamont et al., 2014) (Graça, 2010; Jolley & Wing, 2010)*

- Contras
 - > Nos primeiros quatro meses de gravidez, devido ao seu potencial poder neuro e nefrotóxico a sua utilização deve ser feita com precaução, não obstante existirem estudos que comprovam que a gentamicina não está associada a este tipo de malformações congénitas.
 - > Deve haver uma atenção especial para os níveis séricos do medicamento porque durante a gravidez este apresenta uma *clearance* renal aumentada podendo atingir níveis subterapêuticos. Se a doente apresentar uma insuficiência renal associada à pielonefrite o risco de toxicidade medicamentosa aumenta.

- Notas

- > O seu uso deve ser controlado e só deve ser utilizada apenas se existirem alergias aos antibióticos de 1ª linha, resistências ou se for necessário um espectro de ação mais alargado.

Se a resposta à terapêutica não ocorrer 72 horas após a administração de antibiótico, podemos estar perante um caso de resistência bacteriana, anomalias no trato urinário litíase renal e por isso devem-se fazer exames para excluir estas hipóteses (Mittal & Wing, 2005).

Como já tinha sido referido, existem diferentes *guidelines* a nível internacional com diferentes opções e regimes terapêuticos. Na tabela 7 estão representadas algumas terapêuticas possíveis para o tratamento das ITU na gravidez.

Tabela 7 – Terapêutica da ITU na gravidez. (DGS, 2011c; Graça, 2010; Michelim et al., 2016)

Indicação Clínica	Antibióticos	Dose	Duração
Bacteriúria Assintomática e Cistite	Amoxicilina + ácido clavulânico	625 (500+125mg) 8/8 horas	5 a 7 dias (excepto fosfomicina que é toma única)
	Amoxicilina	500mg 8/8h	
	Fosfomicina	3000 mg/dia	
	Nitrofurantoína	100mg 12/12h	
	Cefalexina	500mg 6/6h	
	Cefuroxima	250mg 12/12h	
	Trimetoprim + sulfametoxazol	160+800mg 12/12h	
Pielonefrite	Ceftriaxona IV	1gr IV ou IM (1 toma)	10 a 14 dias
	Cefuroxima	500mg 12/12h	
	Amoxicilina + ácido clavulânico	1,2g IV 8/8h	
	Amoxicilina	500mg 8/8h	
	Ampicilina IV + gentamicina IV	2g 6/6h + 1,5mg/kg 8/8h	
	Cefalexina	500mg 8/8h	

Portugal e Europa

Em termos comparativos, e para compreender melhor algumas diferenças entre as normas de orientação clínica, apresenta-se na tabela 8 as *guidelines* para as ITU na gravidez em Portugal e no Reino Unido.

Tabela 8 – *Guidelines* das ITU na gravidez em Portugal e Reino Unido (Bowler et al., 2014) (DGS, 2011c).

País	Infeção		Antibiótico
Portugal	Bacteriúria Assintomática e Cistite	1ª linha	Fosfomicina ou Amoxicilina + Ácido clavulânico
	Pielonefrite	1ª linha	Ceftriaxone IV seguido de Cefuroxima
Reino Unido	Bacteriúria Assintomática	Consoante oTSA	Amoxicilina, Nitrofurantoína, Amoxicilina + ácido clavulânico, Cefalexina, Trimetoprim
	Cistite	1ª linha	Nitrofurantoína (se não existir resistência - amoxicilina)
		2ª linha	Trimetoprim
		3ª linha	Cefalexina
	Pielonefrite		Cefalexina, Amoxicilina+ácido clavulânico, Trimetoprim, Amoxicilina

4.5.2 Infecções do Trato Respiratório

As infeções do trato respiratório são infeções que se classificam consoante o seu local de ação em superiores (rinite aguda, laringite, otite média aguda, sinusite aguda, faringite, constipação) ou inferiores (bronquite, bronquiolite, pneumonia e traqueíte) (NHS & Centre for Clinical Practice at NICE, 2008), e podem ir desde infeções ligeiras a severas dependendo de vários fatores (Xirogianni et al., 2013).

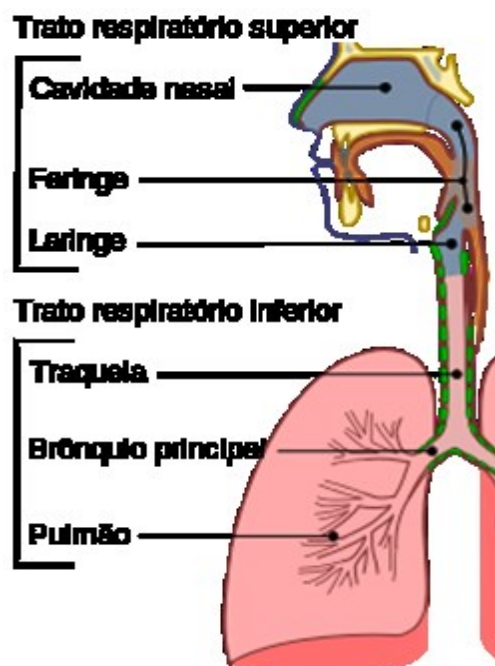


Figura 5 – Trato Respiratório.
Retirado de: (Pêra, 2015)

4.5.2.1 Pneumonia Bacteriana

Uma das doenças infecciosas mais comuns na população em geral é a pneumonia que, segundo a DGS, “é uma infeção pulmonar caracterizada por proliferação de microrganismos a nível alveolar, frequentemente com infiltração do parênquima pulmonar” (DGS, 2011a).

Durante o período da gravidez a suscetibilidade de contrair esta infecção é muito grande devido às alterações fisiológicas e anatómicas que a mulher grávida apresenta (Brito & Niederman, 2011). Alterações estas como a movimentação ascendente do diafragma (3-4 cm) e o alargamento transversal da caixa torácica (5-7 cm), que aumentam a pressão intratorácica e vão provocar uma diminuição da capacidade residual funcional. Estas modificações vão aumentar o consumo de oxigénio e o volume de água nos pulmões o que vai diminuir a capacidade da gestante em expelir secreções e agravar a obstrução das suas vias aéreas (Brito & Niederman, 2011).

Os fatores de risco associados à contração desta infecção na gravidez são: hábitos tabágicos, asma, HIV, anemia, tempo de gestação, a utilização de imunossuppressores e vírus influenza (Brito & Niederman, 2011).

Os agentes microbiológicos envolvidos nesta patologia não diferem da população em geral sendo o mais comum: *S. pneumoniae* e os menos incidentes *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. pneumoniae* (Mylonas, 2011).

O diagnóstico desta patologia é feito através de exames radiológicos e através da clínica como febre, tosse, expectoração, dor torácica, calafrios e dispneia (W. S. Lim, Macfarlane, & Colthorpe, 2003).

Complicações fetais como baixo peso no nascimento e parto prematuro também foram possíveis de se observar em mulheres grávidas que apresentavam esta infecção (Sheffield & Cunningham, 2009).

Tratamento

Pneumonia Bacteriana

A seleção do tratamento antibiótico para a pneumonia depende de alguns fatores como, o agente patogénico, resistência microbiana, local de tratamento e a presença de outras comorbilidades médicas (DPOC; diabetes mellitus; doença cardíaca, hepática ou renal crónicas; neoplasia; alcoolismo; esplenectomia, imunossupressão ou fármacos imunossuppressores) que possam alterar a efetividade da terapêutica (DGS, 2011a).

O tratamento da pneumonia durante a gravidez é semelhante ao da população em geral apresentando apenas algumas diferenças devido ao perfil de segurança dos medicamentos na grávida (Mehta, Chen, Hardy, & Powrie, 2015).

O tratamento empírico deve ser iniciado antes de se conhecer a etiologia responsável, de forma a cobrir os agentes patogénicos mais comuns na pneumonia

bacteriana como *S. pneumoniae* e *H. Influenzae* e a diminuir a mortalidade associada a este tipo de patologia. Agentes menos comuns como *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. pneumoniae* e agentes responsáveis por casos mais graves de pneumonia como *L. pneumophila* também devem ser cobertos pela escolha da antibioterapia empírica (Brito & Niederman, 2011; Mehta et al., 2015). Tal como nas infeções do trato urinário, as *guidelines* diferem a nível internacional (DGS, 2011a).

Os antibióticos utilizados para tratamento da pneumonia são:

- As penicilinas, cefalosporinas e macrólidos
- As fluoroquinolonas (levofloxacina ou moxifloxacina)
⇒ Na Gravidez:
 - > Estão contraindicadas devido à possibilidade de provocar problemas hepáticos na grávida e artropatias e malformações congénitas no feto.
- As tetraciclina (doxiciclina)
⇒ Na Gravidez:
 - > Estão contraindicadas devido à sua capacidade em atravessar a placenta e poder causar dentição amarelada, alterações no esmalte dentário, cáries dentárias, inibição do crescimento dos ossos e nascimento prematuro do feto.
 - > É apenas utilizada se não existir outra alternativa ou se a resposta a um macrólido não for positiva.

Tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade bacteriana (PAC) na gravidez segundo a CDC (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007) (Khan & Niederman, 2009):

Em doentes que não requerem internamento:

- Sem comorbilidades e sem risco de resistência microbiana de *S. pneumoniae* (RMSP):
 - azitromicina ou eritromicina;
- Com comorbilidades, utilização prévia de antibióticos ou RMSP:
 - β -lactâmicos (amoxicilina (dose alta), cefuroxima ou cefpodoxima) em combinação com azitromicina ou eritromicina (Brito & Niederman, 2011);

Em doentes que precisam de internamento:

- Sem comorbilidades ou RMSP:
 - azitromicina IV ou eritromicina IV;
- Com comorbilidades ou RMSP:
 - β -lactâmicos IV em combinação com azitromicina IV ou eritromicina IV (Khan & Niederman, 2009);

Tal como na população em geral, se for necessária terapêutica de suporte, esta pode e deve ser fornecida através de hidratação, oxigenoterapia e medicação antipirética (Khan & Niederman, 2009).

Em Portugal, não existem *guidelines* especificamente direccionadas para a terapêutica na gravidez mas os antibióticos recomendados para a população em geral são semelhantes aos em cima referidos (DGS, 2011a; Khan & Niederman, 2009).

4.5.3 Infecções do Trato Genital

4.5.3.1 Vaginose Bacteriana

Durante o período de gravidez as alterações fisiológicas que vão predispor o trato genital inferior à possibilidade de contrair uma infecção são: alteração nos níveis hormonais, nomeadamente progesterona e estrogénio que vão aumentar o pH vaginal, tornar a mucosa mais espessa e a musculatura lisa subjacente hipertrofiada o que provoca um desequilíbrio bacteriano e a torna mais susceptível ao crescimento de microrganismos patogénicos (Xu, Du, & Xie, 2015).

Dentro das infecções bacterianas do trato genital inferior a que apresenta maior incidência nesta população é a vaginose bacteriana (VB) (Yudin et al., 2008).

A vaginose bacteriana é caracterizada por uma alteração na flora vaginal normal da mulher, isto é, por uma diminuição da espécie *Lactobacillus* que normalmente representa 95% desta flora, e por um aumento de vários microrganismos entre os quais *Gardnella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *M. hominis* (Yudin et al., 2008). Esta infecção é normalmente assintomática, mas por vezes apresenta um corrimento homogéneo, fino, esbranquiçado e com um odor a peixe desagradável (Brocklehurst, Gordon, Heatley, & Milan, 2013). O seu diagnóstico é feito com base nos critérios de Amsel, dos quais três devem estar presentes na grávida e que estão

representados na tabela 9, e/ou nos critérios de Nugent que é um *score* com base na contagem de microrganismos através da técnica com coloração Gram, apresentado na tabela 10 (Nelson & Macones, 2002).

Tabela 9 – Critério de Amsel (Nelson & Macones, 2002)

Critérios de Amsel	
▪	pH vaginal > 4,7
▪	Corrimento vaginal branco acinzentado, homogêneo e fino
▪	Presença de odor a peixe quando adicionado hidróxido de potássio a uma amostra de corrimento vaginal
▪	Presença de células indicadoras de VB

Tabela 10 – Nugent Score System¹

Nugent Score System			
Score	Espécies <i>Lactobacillus</i>	Espécies <i>Gardnella</i>	Espécies <i>Mobiluncus</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1
2	2+	2+	2
3	1+	3+	
4	0	4+	

A vaginose bacteriana é uma infecção para a qual têm havido algumas evidências de efeitos adversos durante a gravidez tais como: o parto prematuro, RPM, aborto espontâneo, corioamnionite, endometrite, infecções pós-parto e doença inflamatória pélvica (DIP), daí o seu tratamento ser considerado cada vez mais necessário (Ugwumadu, 2002). Quando ocorre o parto prematuro, os bebês podem sofrer de problemas respiratórios e infecções nas semanas seguintes e mais tarde podem apresentar dificuldades no crescimento e doenças pulmonares crônicas (Brocklehurst et al., 2013).

¹ Em relação às espécies *Lactobacillus* quanto maior o *score*, menor a presença das mesmas. Para as espécies *Gardnella* quanto maior o *score*, maior a presença dos microrganismos. Com as espécies *Mobiluncus* o *score* vai até 2 e ao atingir a pontuação máxima, significa que 5 ou mais microrganismos desta espécie estão presentes (Nelson & Macones, 2002)

Os fatores de risco associados à contração desta infecção são fatores raciais, hábitos tabágicos, atividade sexual e higiene inadequada (Nelson & Macones, 2002).

Tratamento

Embora existam evidências de que a vaginose bacteriana se possa resolver espontaneamente, o tratamento farmacológico existe e é muitas vezes utilizado (Chapman, Bartlett, Powell, & Carter, 2016). A terapêutica tem como objetivo o alívio sintomático e a redução do risco de complicações normalmente associadas a esta infecção como o parto prematuro, a RPM, o aborto espontâneo entre outras (Direcção-Geral da Saúde, 2000; Yudin & Money, 2008).

Ainda assim, apesar da recomendação do uso de antibióticos, os resultados baseados em estudos da utilização dos mesmos têm sido contraditórios e inconclusivos no que diz respeito à sua efetividade (Torres & Moayedi, 2012). Com efeito, se por um lado foi demonstrado que grávidas assintomáticas não beneficiam de um tratamento farmacológico (Torres & Moayedi, 2012) e o tratamento de VB em doentes com ou sem risco de parto prematuro não reduziu significativamente a ocorrência do mesmo (Brocklehurst et al., 2013; Chapman et al., 2016), por outro lado, também existem evidências do contrário, isto é, de que a erradicação desta infecção é possível (Brocklehurst et al., 2013) e os riscos envolvidos podem ser diminuídos (Chapman et al., 2016).

O tratamento recomendado que abrange as bactérias envolvidas é metronidazol ou clindamicina (Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2012). Os medicamentos são efetivos em ambas as formas farmacêuticas, não tendo demonstrado efeitos teratogénicos e por isso são seguros na gravidez (Mylonas, 2011; Organização Mundial da Saúde, 2005).

Tabela 11 – Terapêutica da vaginose bacteriana na gravidez

- (Direcção-Geral da Saúde, 2000) - (Public Health England, 2017) - (Yudin et al., 2008) - (Chapman et al., 2016) - (Donders, 2006)	Antibiótico	Dose	Duração
	Metronidazol	500mg p.o. b.i.d	7 dia
		250mg p.o. t.i.d	7 dias
		gel 0,75%(5g)/dia	5 dias
	Clindamicina	300mg p.o. b.i.d.	7 dias
		Crema 2%(5g)/dia	7 dias

4.5.3.2 *Chlamydia trachomatis*

A *C. trachomatis* é a bactéria responsável pela infeção bacteriana sexualmente transmissível mais prevalente a nível mundial com mais de 100 milhões de casos reportados (Adamson & Klausner, 2018). A incidência desta infeção, a nível europeu, ocorre principalmente em mulheres com idades entre os 16 e os 25 anos (Howie, Horner, & Horne, 2011) e é uma das principais causas de cervicite, DIP, gravidez ectópica e infertilidade (Adamson & Klausner, 2018; Allaire, Nathan, & Martens, 1995). 70 a 80% das infeções são assintomáticas (Sahi, Rogozińska, Sobhy, & Khan, 2017) e por isso, para muitas mulheres o tratamento acaba por não se realizar, o que torna o rastreio necessário e essencial para prevenir a possível transmissão ao recém-nascido (Angelova, Kovachev, Tsankova, Koleva, & Mangarova, 2016). O diagnóstico é obtido a nível laboratorial através do crescimento cultural, métodos de amplificação de DNA, testes de imunofluorescência ou testes imunoenzimáticos a partir de amostras do colo do útero, uretra ou urina (Sahi et al., 2017). Esta infeção pode provocar efeitos adversos graves como a RPM, o parto prematuro, baixo peso ao nascimento, atraso de crescimento intra-uterino e morte fetal (Adamson & Klausner, 2018; Allaire et al., 1995; Howie et al., 2011). Para além destes efeitos, após o nascimento, o recém-nascido (RN) também pode vir a contrair algumas patologias que advêm da infeção materna e se transmitem se houver RPM ou através do parto, e que se manifestam maioritariamente por conjuntivite e, com menor incidência, por pneumopatia e infeção nasofaríngea (Direcção-Geral da Saúde, 2000).

Tratamento

O tratamento contra *C. trachomatis* deve ser baseado na utilização de uma antibioterapia efetiva e com uma menor probabilidade de causar reações adversas porque se a mesma não for bem tratada, pode provocar efeitos adversos graves tanto na mãe como no RN (Cluver, Novikova, Eriksson, Bengtsson, & Lingman, 2017).

O tratamento da população em geral não difere muito da população grávida tirando apenas o uso de tetraciclina e fluoroquinolonas (CDC, 2015b) que são contraindicados na gravidez e por isso são usadas outras alternativas.

Assim, os antibióticos recomendados na gravidez para esta patologia não variam muito entre as diferentes *guidelines* e são, azitromicina, eritromicina ou amoxicilina (CDC, 2015a; Nwokolo et al., 2016; World Health Organization, 2018). Os três são considerados seguros durante a gravidez e com uma taxa de cura entre os mesmos sem grandes discrepâncias. Os efeitos secundários gastrointestinais estão mais presentes com a utilização de eritromicina comparativamente a outros antibióticos (Cluver et al., 2017; Hollier & Workowski, 2005).

A cura desta infecção deve ser confirmada três semanas após o início da terapêutica (Nwokolo et al., 2016) e o tratamento do parceiro sexual também deve ser efetuado (CDC, 2015a).

Tabela 12 – Terapêutica de infecções por *C. trachomatis* na gravidez

- (Nwokolo et al., 2016) - (World Health Organization, 2018) - (Public Health England, 2017) - (Direcção-Geral da Saúde, 2000) - (Torres & Moayed, 2012)	Antibiótico	Dose	Duração
	Azitromicina	1gr (dose única)	1 dia
	Eritromicina	500mg q.i.d	7 dias
		500mg b.i.d.	14 dias
	Amoxicilina	500mg t.i.d	7 dias

4.5.3.3 Gonorreia

A gonorreia é a infecção gonocócica sexualmente transmissível cuja bactéria responsável é a *Neisseria gonorrhoea* (Gupta & Bowman, 2012). Juntamente com *C. trachomatis*, é uma das principais causas de DIP, gravidez ectópica e infertilidade. Na mulher é uma infecção assintomática na maioria dos casos e por isso o seu diagnóstico é



Figura 6 – Conjuntivite purulenta aguda.
Retirado de: (McCourt, 2017)

muito importante devido a consequências que pode provocar na gravidez, como sejam o parto prematuro, RPM e infeções pós-parto como a endometrite (Comunián-Carrasco, Peña-Martí, & Martí-Carvajal, 2018). Os RN podem contrair a infeção durante o parto ou se houver RPM, e as manifestações que apresentam são, conjuntivite purulenta aguda - *ophthalmia neonatorum*

- que pode vir a causar cegueira e a gonococémia (Direcção-Geral da Saúde, 2000; Gupta & Bowman, 2012). O diagnóstico é efetuado a todas as grávidas através de uma cultura ou métodos de amplificação de DNA com colheitas a partir do colo do útero, uretra, canal anorrectal e orofaringe (Hollier & Workowski, 2005). As culturas microbiológicas são importantes para verificar a resistência das estirpes aos antibióticos. Deve-se fazer o rastreio da infeção na primeira consulta pré-natal de forma a prevenir complicações futuras e deve-se repetir no terceiro trimestre a todas as grávidas que apresentem um risco elevado de contração da infeção (Hollier & Workowski, 2005).

Tratamento

O tratamento da gonorreia tem sido associado a alguns problemas nomeadamente ao aumento da resistência de estirpes de gonococos isolados a grande parte dos antibióticos β -lactâmicos (Hollier & Workowski, 2005).

Assim, os antibióticos utilizados são:

- Ceftriaxona IM, ou cefixima p.o. + azitromicina p.o. - porque apresentam elevadas taxas de cura e segurança na gravidez.
- Na presença de alergias aos β -lactâmicos: espectinomicina IM (Direcção-Geral da Saúde, 2000; Organização Mundial da Saude, 2005).

A gonocultura deve ser repetida 7 dias após a terapêutica de forma a verificar se a infeção está efetivamente curada (Direcção-Geral da Saúde, 2000). O tratamento antibiótico não difere da população em geral (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017).

A tabela 13 apresenta opções e regimes terapêuticos para o tratamento da gonorreia na gravidez.

Tabela 13 – Terapêutica de gonorreia na gravidez

	Antibiótico	Dose	Duração
- (Donders, 2006) - (Hollier & Workowski, 2005) - (Direção-Geral da Saúde, 2000) - (Torres & Moayed, 2012)	Azitromicina	1-2g p.o. (dose única)	1 dia
	Ceftriaxona	125-250mg IM (dose única)	1 dia
	Cefixima	400mg p.o. (dose única)	1 dia
	Espectinomicina	2g IM (dose única)	1 dia

4.5.3.4 Sífilis

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria *T. pallidum* (Hollier & Workowski, 2005). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 1,5 milhões de grávidas são infetadas por ano (Wahab, Ali, Mohammad, Monoto, & Rahman, 2015). A sífilis pode ser dividida em dois períodos, a sífilis precoce infecciosa (correspondente ao primeiro ano de infecção) que inclui a primária, secundária e a latente precoce e a sífilis tardia não infecciosa que inclui a latente tardia e a terciária (De Santis et al., 2012).



Figura 7 – Sífilis secundária.
Retirado de: (WebMed, s.d.)

A sífilis primária aparece após um período de incubação da bactéria e apresenta úlceras duras e indolores nos órgãos genitais externos que se podem resolver ao fim de três a seis semanas sem tratamento (De Santis et al., 2012).

A sífilis secundária é caracterizada por lesões mais generalizadas mas que, tal como na sífilis primária, também se podem resolver espontaneamente sem tratamento e entrar numa fase de latência precoce e posteriormente tardia (De Santis et al., 2012).

Por fim, a sífilis terciária não contagiosa, pode ocorrer até muitos anos após infecção primária em apenas alguns doentes que não foram tratados e pode manifestar-se através de tumores, doenças do SNC e doenças cardiovasculares (De Santis et al., 2012).

No período de gravidez esta doença infecciosa apresenta riscos e efeitos adversos que tornam o tratamento indispensável, como sejam, o risco de morte fetal, o nascimento prematuro, o baixo peso à nascença, a morte do RN ou criança e infecções congénitas após o nascimento (Hollier & Workowski, 2005). A transmissão através da placenta também é possível acontecendo a partir dos 3 meses de gestação e provoca a sífilis congénita. Esta se não for tratada pode ter efeitos adversos visíveis no RN como: rinite, lesões de pele ou mucosas, hepatoesplenomegália, icterícia, surdez e pseudoparalisia dos membros (Moline & Smith, 2016). A gravidade dos efeitos clínicos fetais vai depender de alguns fatores como: o estágio embrionário, o estágio de evolução da doença materna (mais grave até nos 2 primeiros anos de infecção materna), o tratamento materno (se não houver tratamento, a gravidade é maior) e a resposta imunológica fetal (De Santis et al., 2012). O tratamento adequado cura a sífilis na mãe e no feto e por isso o diagnóstico é muito importante podendo ser efetuado através de uma prova serológica não treponémica *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) com confirmação de uma prova serológica treponémica de hemaglutinação (TPHA) (se as duas provas forem positivas inicia-se tratamento, se VDRL for reativo e TPHA negativo não se inicia tratamento e vai-se repetindo em intervalos de 4 semanas para ver se existem alterações).

Tratamento

O tratamento antibiótico da sífilis na gravidez não difere da população em geral (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017).

O tratamento da sífilis durante o período de gravidez, para além de prevenir a evolução da sífilis, tem essencialmente como objetivo o tratamento da infecção fetal e a prevenção da ocorrência de sífilis congénita (De Santis et al., 2012). Para diferentes estádios de infecção devem ser efetuados diferentes regimes terapêuticos (De Santis et al., 2012).

De acordo com as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a penicilina G benzatínica 2.400.000 UI é considerada o tratamento de 1ª linha

para cura da infecção e para a prevenção da transmissão fetal (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015).

Na sífilis precoce, o tratamento habitual é de uma dose única mas, segundo alguns autores, existem evidências de que por vezes a terapêutica é falível e assim, em doentes com sífilis primária, secundária e latente precoce, recomenda-se uma segunda dose 1 semana após a primeira (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015).

Na sífilis latente tardia são recomendadas 3 doses (uma a cada semana) (De Santis et al., 2012).

Na presença de alergia à penicilina, como a terapêutica apresentada é a única comprovadamente efetiva no tratamento da sífilis, recomenda-se uma dessensibilização à penicilina realizada a nível hospitalar e posterior tratamento com penicilina (Direcção-Geral da Saúde, 2000). Na impossibilidade desta ser realizada, pode-se recorrer à eritromicina, ceftriaxona e azitromicina por apresentarem um perfil seguro na gravidez, embora não haja certezas da sua efetividade e cura desta patologia (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015).

No seguimento do tratamento por sífilis pode ocorrer uma reação de Jarish-Herxheimer provocada pela morte de espiroquetas que se caracteriza por uma exacerbação da clínica da sífilis e apresenta sintomas como febre, cefaleias e mialgias, onde se recorre ao tratamento com antipiréticos e anti-inflamatórios. Esta reação pode desencadear partos prematuros por isso é necessário estar atento a este acontecimento (De Santis et al., 2012). De forma a verificar o tratamento e cura da infecção, devem ser efetuados testes serológicos mensais até serem atingidos valores negativos ou baixos estáveis, se isso não acontecer, deve-se proceder novamente à terapêutica antibiótica (De Santis et al., 2012).

Tabela 14 – Terapêutica da sífilis (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015)

	Antibióticos	Antibióticos (se alergia à penicilina)		
Sífilis Precoce	Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI (repetir dose 1 semana depois)	Eritromicina (500mg/q.i.d) (2 semanas)	Ceftriaxona (1g IM ou EV por dia) (10 dias)	Azitromicina (2g toma única p.o.)
Sífilis Tardia	Penicilina G benzatínica 2.400.000 UI (3 doses, 1 dose por semana)			

4.5.3.5 *Streptococcus* Grupo B

Streptococcus grupo B (SGB) ou *Streptococcus agalactiae* é uma bactéria frequentemente isolada na gravidez e uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal (J. A. Morgan & Cooper, 2018). Na gravidez, SGB pode ser causa de bacteriúria assintomática, ITU, corioamnionite, endometrite pós-parto e bacteriemia (Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, 2010). Esta bactéria é muito comum no trato gastrointestinal na população em geral e dissemina frequentemente para o aparelho genital estando presente na flora vaginal e fecal, podendo provocar uma infecção neonatal através de uma transmissão durante o parto ou, se houver RPM, intra-uterina. Os fatores de risco maternos que predispõem para esta infecção são, parto prematuro (antes das 37 semanas), RPM (> 18 horas), febre durante o parto (> 38°C) ou a existência de um filho com infecção prévia por SGB (Winn, 2007).

Existem dois tipos de infecções neonatais, a infecção precoce, que ocorre na primeira semana pós-parto e cujos efeitos adversos comuns são bacteriemia, meningite e pneumonia, e a infecção tardia que vai até os três meses pós-parto, podendo o RN manifestar quadros clínicos de infecções adquiridas na comunidade como meningite, artrite, celulite e osteomielite (Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, 2010). A taxa de mortalidade é maior na infecção precoce do que na tardia (El Beitune, Duarte, & Maffei, 2005). Apesar das complicações neonatais, durante a gravidez também há um risco de aborto espontâneo, RPM, parto prematuro e baixo peso à nascença (El Beitune et al., 2005).

Para prevenção da transmissão da infecção precoce neonatal, é realizado um rastreio entre as 35 e as 37 semanas a todas as grávidas através de uma cultura microbiológica vaginal e anorrectal, para que seja possível ocorrer uma administração profilática de antibióticos durante o trabalho de parto e o parto (Schrag, Stephanie; Gorwitz, Rachel; Fultz-Butts, Kristi; Schuchat, 2002).

Apesar destes testes culturais, podem existir casos de infecção por SGB com resultados negativos e nesse caso a infecção precoce neonatal pode ocorrer na mesma (J. A. Morgan & Cooper, 2018). A utilização de antibioterapia profilática é por isso aconselhada.

Tratamento

O tratamento de *Streptococcus* grupo B na gravidez baseia-se numa profilaxia antibiótica e é realizada em (Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, 2010):

- Grávidas com filho anterior que apresentou doença por SGB
- Grávidas com colonização por SGB detetada no rastreio entre as 35-37 semanas de gravidez (excepto de mulheres grávidas com cesariana programada antes do trabalho de parto e sem RPM);
- Grávidas com presença de bacteriúria ou ITU por SGB ($\geq 10^4$ UFC/mL) em qualquer altura da gravidez
- Grávidas sem rastreio efetuado mas com presença de fatores de risco como parto prematuro (antes das 37 semanas), RPM (> 18 horas) e febre durante o parto ($> 38^\circ\text{C}$)

A terapêutica antibiótica deve ser iniciada ≥ 4 horas antes do parto para que a sua efetividade seja máxima e até terminar o mesmo, sendo feita com duas doses de penicilina G (espectro de ação mais estreito) ou, se houver alguma intolerância à penicilina G, feita com ampicilina, ambas seguras na gravidez.

Se houver alergia à penicilina com baixo risco de anafilaxia utiliza-se a cefazolina, também em duas doses.

Se existir alto risco de anafilaxia utiliza-se clindamicina (se o TSA não apresentar nenhuma resistência) ou vancomicina como alternativa (Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, 2010).

Tabela 15 – Terapêutica profilática IV de *Streptococcus* grupo B intraparto segundo CDC. (Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, 2010)

Sem alergia a penicilina	Alergia Penicilina com Baixo risco de Anafilaxia	Alergia Penicilina com Alto risco de Anafilaxia
Penicilina G – 1ª dose 5000000U seguida de 2500000 cada 4h	Cefazolina – 1ª dose 2g, seguida de 1g cada 8h	Clindamicina 900mg 8/8h
Ampicilina – 1ª dose 2g, seguida de 1g cada 4h		Vancomicina 1g 12/12h

5. Conclusão

Para que a abordagem terapêutica na grávida seja correta e a sua prescrição seja segura, é imprescindível que o clínico conheça todas as alterações fisiológicas presentes neste período que influenciam o comportamento farmacocinético dos medicamentos no organismo, de modo a evitar efeitos tóxicos ou subterapêuticos na grávida.

É igualmente importante ter consciência de que a administração de um fármaco durante a gravidez vai também ter influência sobre o E/F, no sentido em que ao atravessar a barreira placentária num determinado momento e dosagem, é capaz de atingir certos tecidos podendo resultar em efeitos adversos graves, alterações no desenvolvimento e crescimento, malformações congénitas ou até mesmo morte fetal.

Em relação à antibioterapia, apesar dos estudos e dados clínicos ainda serem insuficientes, existem classes que podem ser consideradas seguras durante toda a gestação apesar da sua capacidade de atravessar a barreira placentária e atingir a circulação fetal, como sejam as penicilinas, as cefalosporinas, o metronidazol, os macrólidos (mais precisamente a eritromicina e azitromicina), clindamicina e fosfomicina.

Existem também classes que devem ser evitadas durante a gravidez pela possibilidade de provocarem efeitos adversos graves como as tetraciclinas, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.

Outros antibióticos como as sulfonamidas, o trimetoprim e a nitrofurantoína são aconselhados apenas em determinados momentos da gravidez porque os seus efeitos variam consoante o tempo de gestação. Finalmente, os glicopéptidos, oxazolidinonas e polimixinas apresentam uma utilização controversa e alguns resultados contraditórios, o que faz com que o seu uso seja aconselhado apenas se estritamente necessário.

As infeções maternas podem provocar efeitos adversos graves na grávida e no E/F e por isso o tratamento das mesmas é indispensável. Para que este seja feito de forma correta deve existir, se necessário, uma adaptação da terapêutica antibiótica utilizada na população em geral através da alteração de agente antibiótico ou regime terapêutico.

Assim, os antibióticos utilizados na gravidez devem ser seguros e provocar o mínimo de efeitos adversos possível quer para a grávida quer para o E/F, devendo o benefício da sua utilização prevalecer sempre sobre o potencial risco para a mãe e o filho.

Bibliografia

- Adamson, P. C., & Klausner, J. D. (2018, April 1). Treating chlamydial infections in pregnancy and preventing adverse birth outcomes. *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier. doi:10.1016/S1473-3099(18)30049-5
- Al-Enazy, S., Ali, S., Albekairi, N., El-Tawil, M., & Rytting, E. (2017, July 1). Placental control of drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. NIH Public Access. doi:10.1016/j.addr.2016.08.002
- Allaire, A., Nathan, L., & Martens, M. G. (1995). Chlamydia trachomatis: Management in Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 3(2), 82–88. doi:10.1155/S1064744995000378
- Alwan, S., & Chambers, C. D. (2015). Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet*, 4, 39–41. doi:10.1055/s-0035-1556745
- Anderson, G. D. (2005). Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing. doi:10.2165/00003088-200544100-00001
- Angelova, M., Kovachev, E., Tsankova, V., Koleva, I., & Mangarova, S. (2016). Role and importance of Chlamydia Trachomatis in pregnant patients. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(3), 410–412. doi:10.3889/oamjms.2016.077
- Anger, G. J., & Piquette-Miller, M. (2008). Pharmacokinetic Studies in Pregnant Women. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(1), 184–187. doi:10.1038/sj.clpt.6100377
- Antony, Verdine; Khan, R. (2014). “Dentistry for the Pregnant Patient”\n. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 13(1), 83–90. Disponível em www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol13-issue1/Version-2/R013128390.pdf
- Ayad, M., & Costantine, M. M. (2015a, November). Epidemiology of medications use in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. NIH Public Access. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.002
- Ayad, M., & Costantine, M. M. (2015b, November). Epidemiology of medications use

- in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. NIH Public Access. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.002
- Blackburn, S. T. (2007). *Maternal, fetal, & neonatal physiology : a clinical perspective*.
- Boparai, M. K., & Korc-Grodzicki, B. (2011). Prescribing for older adults. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78(4), 613–626. doi:10.1002/msj.20278
- Bourget, P., Sertin, A., Lesne-Hulin, A., Fernandez, H., Ville, Y., & Van Peborgh, P. (1998). Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the transplacental transfer of the piperacillin-tazobactam combination. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 76(1), 21–27. doi.org/10.1016/S0301-2115(97)00150-4
- Bowler, I., Woodhouse, A., Jones, N., Stanney, J., Jenkins, L., Griffiths, L., & Grimshaw, D. (2014). Management of UTIs in Pregnancy in Primary Care. *Oxford Clinical Commissioning Group*. Disponível em www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/gynaecology/UTIs-in-pregnancy-january-15.pdf
- Brandon Bookstaver, P., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015, November 1). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. Wiley-Blackwell. doi:10.1002/phar.1649
- Brito, V., & Niederman, M. S. (2011, March 1). Pneumonia Complicating Pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*. Elsevier. doi:10.1016/j.ccm.2010.10.004
- Brocklehurst, P., Gordon, A., Heatley, E., & Milan, S. J. (2013). Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD000262.pub4
- Brucker, M. C., & King, T. L. (2017, May). The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *Journal of Midwifery and Women's Health*. doi:10.1111/jmwh.12611
- Buhimschi, C. S., & Weiner, C. P. (2009, January). Medications in pregnancy and lactation: Part 1. teratology. *Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/AOG.0b013e31818d6788

- Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. doi:10.1098/rstb.2014.0066
- Caldwell, J., Gardner, I., & Swales, N. (1995). An introduction to drug disposition: The basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. In *Toxicologic Pathology* (Vol. 23, pp. 102–114). Sage Publications: Sage CA: Thousand Oaks, CA. doi:10.1177/019262339502300202
- CDC. (2015a). Chlamydial Infections - 2015 STD Treatment Guidelines. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm#spec-con>
- CDC. (2015b). Chlamydial Infections in Adolescents and Adults - 2015 STD Treatment Guidelines. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Syphilis in Pregnancy - 2015 STD Treatment Guidelines. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis-pregnancy.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017). 2015 STD Treatment Guidelines. Disponível em <https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. doi:10.1086/511159
- Chapman, D. K., Bartlett, J., Powell, J., & Carter, N. (2016). Bacterial Vaginosis Screening and Treatment in Pregnant Women. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(5), 628–631. doi:10.1111/jmwh.12475
- Cluver, C., Novikova, N., Eriksson, D. O., Bengtsson, K., & Lingman, G. K. (2017, September 22). Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD010485.pub2
- Comunián-Carrasco, G., Peña-Martí, G. E., & Martí-Carvajal, A. J. (2018, February 21). Antibiotics for treating gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.

doi:10.1002/14651858.CD011167.pub2

Costantine, M. M. (2014a). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA. doi:10.3389/fphar.2014.00065

Costantine, M. M. (2014b, April 3). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers. doi:10.3389/fphar.2014.00065

Crider, K. S., Cleves, M. A., Reefhuis, J., Berry, R. J., Hobbs, C. A., & Hu, D. J. (2009). Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 163(11), 978–985. doi:10.1001/archpediatrics.2009.188

Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 74(3), 417–33. doi:10.1128/MMBR.00016-10

De Santis, M., De Luca, C., Mappa, I., Spagnuolo, T., Licameli, A., Straface, G., & Scambia, G. (2012). Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. Hindawi Limited. doi:10.1155/2012/430585

DGS. (2011a). Antibioterapia na Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes, 17. Lisboa: DGS

DGS. (2011b). Princípios gerais de antibioterapia, 8. Lisboa: DGS

DGS. (2011c). Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Lisboa: DGS

Direcção-Geral da Saúde. (2000). Saúde Reprodutiva - DOENÇAS INFECCIOSAS E GRAVIDEZ. *Orientações Técnicas - Direcção-Geral Da Saúde*, 48. doi:10.1017/CBO9781107415324.004

Donders, G. G. (2006, February). Management of genital infections in pregnant women. *Current Opinion in Infectious Diseases*. doi:10.1097/01.qco.0000200542.03583.31

Duff, P. (2002, March). Antibiotic selection in obstetrics: Making cost-effective choices. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/00003081-200203000-00008

- El Beitune, P., Duarte, G., & Maffei, C. M. L. (2005). Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 9(4), 276–282. doi:/S1413-86702005000400002
- Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.*, 4, 90–101. Disponível em <https://pdfs.semanticscholar.org/aebc/840138529c147e54552205bf26ec8aa3ca2e.pdf>
- F., N., & D., H. (2011). The Pathogenesis of Urinary Tract Infections. In *Clinical Management of Complicated Urinary Tract Infection*. InTech. doi:10.5772/22308
- Faupel-Badger, J. M., Hsieh, C. C., Troisi, R., Lagiou, P., & Potischman, N. (2007). Plasma volume expansion in pregnancy: Implications for biomarkers in population studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0311
- FDA. (2014). Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Federal Register*, 79(233), 72063–72103. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Feghali, M., Venkataramanan, R., & Caritis, S. (2015, November). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. NIH Public Access. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.003
- Friedman, J. M., & Hanson, J. W. (2013). Chapter 36 – Clinical Teratology. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 1–39. doi:10.1016/B978-0-12-383834-6.00044-6
- Gest, H. (2004). The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni Van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. *Notes and Records of the Royal Society of London*, 58(2), 187–201. doi:10.1098/RSNR.2004.0055
- Graça, L. M. da. (2010). *Medicina Materno-Fetal*.
- Griffin, B. L., Stone, R. H., El-Ibiary, S. Y., Westberg, S., Shealy, K., Forinash, A., ...

- Simonyan, A. (2018, August 9). Guide for Drug Selection During Pregnancy and Lactation: What Pharmacists Need to Know for Current Practice. *Annals of Pharmacotherapy*. doi:10.1177/1060028018764447
- Griffiths, S. K., & Campbell, J. P. (2015). Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 15(2), 84–89. doi:10.1093/bjaceaccp/mku013
- Gupta, N. K., & Bowman, C. A. (2012, May 1). Managing sexually transmitted infections in pregnant women. *Women's Health*. SAGE PublicationsSage UK: London, England. doi:10.2217/whe.12.16
- Hansen, W. F., & Yankowitz, J. (2002). Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 45(1), 136–52. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11862065
- Hebert, M. F. (2013). *Impact of Pregnancy on Maternal Pharmacokinetics of Medications*. *Clinical Pharmacology During Pregnancy* (Vol. 20). Hebert MF. Disponível em www.pregmedic.org
- Hill, C. C., & Pickinpaugh, J. (2008, April 1). Physiologic Changes in Pregnancy. *Surgical Clinics of North America*. Elsevier. doi:10.1016/j.suc.2007.12.005
- Hollier, L. M., & Workowski, K. (2005, September 1). Treatment of sexually transmitted infections in pregnancy. *Clinics in Perinatology*. Elsevier. doi:10.1016/j.clp.2005.04.007
- Howie, S. E. M., Horner, P. J., & Horne, A. W. (2011). Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: known unknowns. *Discovery Medicine*, 12(62), 57–64. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794209
- Human Anatomy. (n.d.). Inside body parts of a woman - Anatomy Chart Body. Disponível em <https://anatomybody-charts.us/internal-body-parts-of-womans/inside-body-parts-of-a-woman/>
- James, J. (2004). [Van Leeuwenhoek's discovery of bacteria: a look too far ahead]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 148(52), 2590–4. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15646862

- Jolley, J. A., & Wing, D. A. (2010, September). Pyelonephritis in pregnancy: An update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*. Springer International Publishing. doi:10.2165/11538050-000000000-00000
- Katzung, B. G. (2003). *FARMACOLOGIA Básica e Clínica* (12th ed.).
- Kaur, M., Patil, R. K., & Patil, H. C. (2017). *MEDICINES DURING PREGNANCY*. Disponível em www.ejpmr.com
- Khan, S., & Niederman, M. S. (2009). Pneumonia in the Pregnant Patient. In *Pulmonary Problems in Pregnancy* (pp. 177–196). Totowa, NJ: Humana Press. doi:10.1007/978-1-59745-445-2_13
- Koren, G., & Ornoy, A. (2018, April 3). The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. doi:10.1080/17512433.2018.1425615
- Koren, G., & Pariente, G. (2018). Pregnancy- Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharmaceutical Research*, 35(3), 61. doi:10.1007/s11095-018-2352-2
- Koren, G., Pastuszak, A., & Ito, S. (1998). Drugs in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 338(16), 1128–1137. doi:10.1056/NEJM199804163381607
- Kurien, S., Kattimani, V. S., Sriram, R. R., Sriram, S. K., Rao V K, P., Bhupathi, A., ... N Patil, N. (2013). Management of pregnant patient in dentistry. *Journal of International Oral Health*, 5(1), 88–97. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155583
- Lamont, H. F., Blogg, H. J., & Lamont, R. F. (2014). Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(12), 1569–1581. doi:10.1517/14740338.2014.939580
- Lane, N. (2015). The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) “Concerning little animals”. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 370(1666). doi:10.1098/rstb.2014.0344
- Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General principles of antimicrobial

- therapy. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, pp. 156–167). doi:10.4065/mcp.2010.0639
- Ligon, B. L. (2004). Penicillin: its discovery and early development. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15(1), 52–7. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175995
- Liliana Pinheiro, João Agro, Jorge Braga, A. A. (2010). Rastreio e Prevenção da Doença Perinatal causada pelo *Streptococcus agalactiae*. *Secção de Neonatologia Da Sociedade Portuguesa de Pediatria*, 11. Disponível em <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2013-StreptoB.pdf>
- Lim, L., & Thompson, K. (2016). New prescription drug labeling for pregnant or nursing women. *Pharmacy Today*, 40–41. doi:10.1016/j.ptdy.2016.04.030
- Lim, W. S., Macfarlane, J. T., & Colthorpe, C. L. (2003, June 20). Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *American Journal of Respiratory Medicine*. Springer International Publishing. doi:10.1007/BF03256651
- Lima, T. M., Teles, L. M. R., de Oliveira, A. S., Campos, F. C., Barbosa, R. de C. C., Pinheiro, A. K. B., & Damasceno, A. K. de C. (2013). Vaginal discharge in pregnant women: Comparison between syndromic approach and examination of clinical nursing practice. *Revista Da Escola de Enfermagem*, 47(6), 1265–1271. doi:10.1590/S0080-623420130000600002
- Lobanovska, M., & Pilla, G. (2017). Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(1), 135–145. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356901
- Loebstein, R., Lalkin, A., & Koren, G. (1997). Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, 33(5), 328–343. doi:10.2165/00003088-199733050-00002
- Loh, K., & Sivalingam, N. (2007). Urinary tract infections in pregnancy. *Malaysian Family Physician: The Official Journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*, 2(2), 54–7. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25606081

- Matuszkiewicz-Rowińska, J., Małyszko, J., & Wieliczko, M. (2015a). Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archives of Medical Science: AMS*, 11(1), 67–77. doi:10.5114/aoms.2013.39202
- Matuszkiewicz-Rowińska, J., Małyszko, J., & Wieliczko, M. (2015b). Urinary tract infections in pregnancy: Old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archives of Medical Science*, 11(1), 67–77. doi:10.5114/aoms.2013.39202
- McCourt, E. (2017). Neonatal Conjunctivitis (Ophthalmia Neonatorum): Background, Etiology, Epidemiology. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/1192190-overview>
- Mehta, N., Chen, K., Hardy, E., & Powrie, R. (2015). Respiratory disease in pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 29(5), 598–611. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005
- Mehta, N., Chen, K., & Powrie, R. O. (2014). Prescribing for the pregnant patient. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. doi:10.3949/ccjm.81a.13124
- Michelim, L., Rasia, G., & Comparsi, E. (2016). Urinary Tract Infection in Pregnancy: Review of Clinical Management. *J Clin Nephrol Res*, 3(1), 333–342. Disponível em <https://www.jscimedcentral.com/Nephrology/nephrology-3-1030.pdf>
- Mittal, P., & Wing, D. A. (2005, September 1). Urinary tract infections in pregnancy. *Clinics in Perinatology*. Elsevier. doi:10.1016/j.clp.2005.05.006
- Moline, H. R., & Smith, J. F. (2016, April). The continuing threat of syphilis in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/GCO.0000000000000258
- Morgan, D. J. (1997). Drug disposition in mother and foetus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24(11), 869–873. doi:10.1111/j.1440-1681.1997.tb02707.x
- Morgan, J. A., & Cooper, D. B. (2018). *Pregnancy, Group B Streptococcus*. StatPearls. StatPearls Publishing. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494050

- Morita, J. Y., O'Brien, K. L., & Schuchat, A. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. doi:10.1097/00006454-199903000-00015
- Mosley, J. F., Smith, L. L., Dezan, M. D., & Dezan, M. D. (2015). An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharmacy Practice*, 13(2), 605. doi:10.18549/PharmPract.2015.02.605
- Moya, J., Phillips, L., Sanford, J., Wooton, M., Gregg, A., & Schuda, L. (2014, September 15). A review of physiological and behavioral changes during pregnancy and lactation: Potential exposure factors and data gaps. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/jes.2013.92
- Mylonas, I. (2011). Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: Aspects for consideration. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(1), 7–18. doi:10.1007/s00404-010-1646-3
- Nahum, G. G., Uhl, K., & Kennedy, D. L. (2006, May). Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5
- Nelson, D. B., & Macones, G. (2002, December 1). Bacterial vaginosis in pregnancy: Current findings and future directions. *Epidemiologic Reviews*. Oxford University Press. doi:10.1093/epirev/mxf008
- NHS, & Centre for Clinical Practice at NICE. (2008). Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. *NICE Clinical Guidelines*, 69(July), 1–240. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21698847
- Nwokolo, N. C., Dragovic, B., Patel, S., Tong, C. W., Barker, G., & Radcliffe, K. (2016). 2015 UK national guideline for the management of infection with *Chlamydia trachomatis*. *International Journal of STD & AIDS*, 27(4), 251–267. doi:10.1177/0956462415615443
- Organização Mundial da Saude. (2005). Orientações Para o Tratamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis, 93. Disponível em apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42782/9248546269_por.pdf;jsessionid=A

- A1809713A8A379EC39DF9ABA857F6C2?sequence=2
- Passos, T. (2015). Fisiologia do Sistema Urinário. Disponível em www.ebah.com.br/content/ABAAAFrhsAD/fisiologia-sistema-urinario
- Pêra, M. (2015). *TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA EM INFECÇÕES ADQUIRIDAS NA COMUNIDADE*. (Tese de Mestrado) Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal.
- Pernia, S., & DeMaagd, G. (2016a). The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 41(11), 713–715. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904304
- Pernia, S., & DeMaagd, G. (2016b). The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 41(11), 713–715. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904304
- Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (1999, December). Clinical teratology: Identifying teratogenic risks in humans. *Clinical Genetics*. doi:10.1034/j.1399-0004.1999.560601.x
- Powers, J. H. (2004). Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. *Clinical Microbiology and Infection*, 10, 23–31. doi:10.1111/j.1465-0691.2004.1007.x
- Principles, G. (2012). Guidelines for the Prescribing of Medication during Lactation, (November), 2010–2012. Disponível em www.nyrdtc.nhs.uk/Services/teratology/teratology.html
- Public Health England. (2017). Management and treatment of common infections. *Phe*.
- Riley, L. E., Cahill, A. G., Beigi, R., Savich, R., & Saade, G. (2017, July 31). Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary. *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers. doi:10.1055/s-0037-1598070
- Ring, J. A., Ghabrial, H., Ching, M. S., Smallwood, R. A., & Morgan, D. J. (1999, December 1). Fetal hepatic drug elimination. *Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon. doi:10.1016/S0163-7258(99)00046-7

- Sá Del Fiol, F., Gerenutti, M., & Groppo, F. C. (2005, July). Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie*. doi:10.1016/j.antib.2008.11.004
- Sachdeva, P., Patel, B., & Patel, B. (2009). Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(1), 1. doi:10.4103/0250-474X.51941
- Sahi, S. V., Rogozińska, E., Sobhy, S., & Khan, K. S. (2017, September). Accuracy of tests used to detect infection with *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic pregnant women: A systematic review. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/GCO.0000000000000411
- Schrag, Stephanie; Gorwitz, Rachel; Fultz-Butts, Kristi; Schuchat, A. (2002). *Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease*. Disponível em <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm>
- Sheffield, J. S., & Cunningham, F. G. (2009, October). Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b8e76d
- Sociedade Portuguesa de Ginecologia. (2012). Revisão dos consensos em Infecções Vulvovaginais. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 7–20. Disponível em www.spginecologia.pt/noticias-da-spg/revisao-dos-consensos-em-infeccoes-vulgovaginais.html
- South Australian Maternal, N. & G. C. of P. (2017). Clinical Guideline Urinary Tract Infections in Pregnancy. *Urologic Clinics of North America*. doi:10.1016/S0094-0143(05)70218-4
- Squadrito, F. J., & del Portal, D. (2018). Nitrofurantoin. StatPearls. StatPearls Publishing. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262089
- Syme, M. R., Paxton, J. W., & Keelan, J. A. (2004). Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing. doi:10.2165/00003088-200443080-00001
- Szweda, H., & Józwik, M. (2016). Urinary Tract Infections During Pregnancy , an Updated Overview. 263 *Developmental Period Medicine*. Disponível em

- www.medwiekurozwoj.pl/articles/2016-4-1.pdf
- Tasnif, Y., Morado, J., & Hebert, M. F. (2016, July 1). Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Wiley-Blackwell. doi:10.1002/cpt.382
- Torres, M., & Moayed, S. (2012, November). Gynecologic and Other Infections in Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*. doi:10.1016/j.emc.2012.08.009
- Ugwumadu, A. H. . (2002). Bacterial vaginosis in pregnancy, *14*(Curr. Opin. Obstet. Gynecol.), 115–118.
- US Food and Drug Administration. (2005). Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. *Federal Register*, (April), 1–31. Disponível em www.fda.gov/cder/guidance/index.htmwww.fda.gov/cber/guidelines.htm
- Vallano, A., & Arnau, J. M. (2009). Antimicrobianos y embarazo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *27*(9), 536–542. doi:10.1016/j.eimc.2009.09.001
- Wahab, A. A., Ali, U. K., Mohammad, M., Monoto, E. M. M., & Rahman, M. M. (2015). Syphilis in pregnancy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *31*(1), 1–3. doi:10.12669/pjms.311.5932
- WebMed. (n.d.). Syphilis: What Is It? What Causes You To Get It? Is It Curable? Disponível em <https://www.webmd.com/sexual-conditions/syphilis#1>
- Wesley Santos. (n.d.). Do Nano ao Macro: 9 Meses - post 16. Disponível em www.nano-macro.com/2012/09/9-meses-post-26.html
- Winn, H. N. (2007, September). Group B Streptococcus Infection in Pregnancy. *Clinics in Perinatology*. doi:10.1016/j.clp.2007.03.012
- World Health Organization. (2018). *WHO guidelines for the treatment of chlamydia trachomatis*. Disponível em apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdf?sequence=1
- Xirogianni, A., Tsolia, M., Voyiatzi, A., Sioumala, M., Makri, A., Argyropoulou, A., ...

- Tzanakaki, G. (2013). Diagnosis of Upper and Lower Respiratory Tract Bacterial Infections with the Use of Multiplex PCR Assays. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 3(2), 222–31. doi:10.3390/diagnostics3020222
- Xu, F., Du, X., & Xie, L. (2015). Vaginitis in pregnancy is related to adverse perinatal outcome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(3), 582–586. doi:10.12669/pjms.313.6752
- Yudin, M. H., & Money, D. M. (2008). Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Jogc*, 30(8), 702–16. doi:10.1016/S1701-2163(16)32919-X
- Yudin, M. H., Money, D. M., Boucher, M., Cormier, B., Gruslin, A., Money, D. M., ...
Yudin, M. H. (2008). Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 30(8), 702–708. doi:10.1016/S1701-2163(16)32919-X
- Zaffiri, L., Gardner, J., & Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67–77. doi:10.3109/08941939.2012.664099
- Zaki, N. M., & Albarraq, A. A. (2014). Use, attitudes and knowledge of medications among pregnant women: A Saudi study. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(5), 419–428. doi:10.1016/j.jsps.2013.09.001
- Zhao, Y., Hebert, M. F., & Venkataramanan, R. (2014). Basic obstetric pharmacology. *Seminars in Perinatology*, 38(8), 475–486. doi:10.1053/j.semperi.2014.08.011
- Zielinski, R., Searing, K., & Deibel, M. (2015). Gastrointestinal distress in pregnancy: Prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. doi:10.1097/JPN.0000000000000078